

FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM MEDICINA
ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS NA
SÍNDROME CHILD: RELATO DE CASO

TEREZA REBECCA DE MELO E LIMA
ALINE MARIA DE OLIVEIRA ROCHA
JOSÉ LUCAS DELMONDES NASCIMENTO
JOSÉ NAPOLEÃO DE GODOY ARAÚJO
RODRIGO SOUSA SILVA SANTANA

RECIFE, 2016

**ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS NA SÍNDROME CHILD:
RELATO DE CASO**

**ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC IN SYNDROME CHILD:
CASE REPORT**

^I Lima, Tereza Rebecca Melo e

^{II} Rocha, Aline Maria de Oliveira

^{III} Araújo, José Napoleão de Godoy

^{IV} Nascimento, José Lucas Delmondes

^V Santana, Rodrigo Sousa Silva

^I Orientadora; Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Mestre.

Rua Professor Augusto Lins e Silva, 488, apto. 201

Boa Viagem, Recife-PE

CEP: 51030-030

^{II} Colaboradora; Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Residente em
Pediatria.

Rua São Salvador, 105, apto. 803

Espinheiro, Recife-PE

CEP: 52020-200

^{III} Autor; Faculdade Pernambucana de Saúde. Curso de Medicina.

Rua Manoel Caetano, 135, apto.8

Derby, Recife-PE

CEP: 52010-220

^{IV} Co-autor; Faculdade Pernambucana de Saúde. Curso de Medicina.

Rua Doutor João Figueira, 57.

Afogados, Recife-PE

CEP: 50820-410

^V Co-autor; Faculdade Pernambucana de Saúde. Curso de Medicina.

Rua Maria Carolina, 553 apto. 902

Boa Viagem, Recife-PE

CEP: 51020-220

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS NA SÍNDROME CHILD:

RELATO DE CASO

RESUMO

Introdução: A Síndrome CHILD (*Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform Erythroderma and Limb Defects Syndrome*) é uma entidade clínica genética rara da infância, caracterizada por malformações de membros associadas a lesões de pele eritematosas e de caráter ictiosiforme em um dimídio corporal. Podem ser observadas alterações no desenvolvimento ponderal e neuropsicomotor e, mais raramente, alterações renais, cardíacas e oftalmológicas. **Descrição do caso:** Lactente jovem do gênero feminino, 4 meses de idade, apresenta nevo gigante hiper pigmentado em região vulvar e lesões eritemato-ictiosiformes em membros superiores e inferiores direitos. Além das lesões, apresentava malformação em pé direito, estrabismo convergente à direita e atraso no desenvolvimento ponderal e neuropsicomotor. A biópsia da lesão de pele evidenciou aspecto histológico psoriasiforme compatível com a síndrome CHILD. Visando investigar possíveis malformações associadas, foram realizadas interconsultas, exames de imagem e aconselhamento genético para seguimento do caso. **Discussão:** A síndrome CHILD tem herança relacionada ao cromossomo X, sendo mais prevalente em pacientes do sexo feminino, uma vez que é fatal em pacientes do sexo masculino, tendo sido relatados até hoje apenas 02 casos em meninos. Existindo associação com outras malformações, faz-se imprescindível abordagem interdisciplinar visando prevenir complicações e reduzir morbidade destes pacientes. **Conclusão:** Por ser uma doença rara, com poucos estudos e relatos, há dificuldade na realização de diagnóstico, manejo terapêutico e prognóstico, sendo de fundamental importância a descrição dos casos para

ampliação e compartilhamento do conhecimento sobre a síndrome e o manejo adequado.

Palavras-Chave: Ictiose ligada ao cromossomo X, Nevo, Anormalidades Congênicas

ABSTRACT

Introduction: CHILD Syndrome (Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform Erythroderma and Limb Defects Syndrome) is a rare genetic childhood clinical entity, characterized by malformations of members associated with erythematous skin lesions and ichthyosiform character in a hemibody body. Could be observed difficulties in weight and neurodevelopment and, more rarely, renal, cardiac and ophthalmic disorders. **Case description:** Young Infant female, 4 months old, has nevus giant hyperpigmented in the vulvar region and erythematous ichthyosiform lesions in the upper and lower right limbs. In addition to injuries, had malformation in the right foot, convergent strabismus and delay in weight and neurodevelopment. Biopsy of skin lesion showed psoriasiform histological appearance consistent with the CHILD syndrome. In order to investigate possible associated malformations, interconsultation were performed, imaging studies and genetic counseling to follow the case. **Discussion:** CHILD syndrome has heritage related to the X chromosome, being more prevalent in female patients, since it is fatal in males, have been reported to date only 02 cases in male children. And an association with other malformations, is made essential interdisciplinary approach in order to prevent complications and reduce morbidity in these patients. **Conclusion:** As a rare disease, with few studies and reports, there is difficulty in performing diagnostic, therapeutic management and prognosis, which is

paramount in the description of the cases to expand and share knowledge about the syndrome and proper management.

Keywords: X-Link Ichthyosis, Nevus, Congenital Abnormalities

INTRODUÇÃO

A síndrome CHILD (acrônimo de *Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform Erythroderma and Limb Defects Syndrome*) é uma doença genética rara transmitida por herança dominante ligada ao X¹, originada de uma mutação no gene NSDHL (*NAD(P)H steroiddehydrogenase-likeprotein*) no *locus* Xq28².

Apresenta-se clinicamente por nevo cutâneo inflamatório hiperpigmentado geralmente de cor salmão com aspecto ictiosiforme com demarcação em linha média bem definida, malformação de membros ipsilaterais e defeitos na formação visceral, especialmente em rins, coração, pulmões e cérebro. Comprometimento nutricional e atraso no crescimento são observados, acompanhados ou não de retardo do desenvolvimento neuropsicomotor³.

Sua freqüência na população ainda é desconhecida, com 30 casos relatados na literatura até 2004³. Está tipicamente relacionada ao sexo feminino, sendo letal em homens heterozigoto. No sexo masculino, além do caso original, há apenas um relato de caso de paciente sobrevivente no mundo⁴.

Uso de exames de imagem auxiliares se faz necessário na identificação das malformações, a exemplo de ultra-sonografia abdominal, ecocardiograma, radiografias de tórax e membros, tomografia computadorizada de crânio e tronco e avaliação oftalmológica. O seguimento com especialistas é imprescindível⁵.

O diagnóstico é clínico e auxiliado por estudo histológico da lesão que demonstra em epiderme pronunciada acantose com áreas de paraqueratose e ortohiperqueratose e acúmulos de neutrófilos em extrato córneo; infiltrados linfocitários são identificados na derme^{5,6}.

Diagnóstico diferencial deve ser feito com outras formas de condrodisplasiapunctata relacionada ao cromossomo X e associada a alterações cutâneas e com apresentações atípicas da síndrome, como o xantoma verrucoso gigante, porém, os mecanismos patogênicos são diferentes. A apresentação das lesões e análise de colesterol plasmático podem ser úteis nesta diferenciação⁶.

O tratamento, até o momento, se baseia no suporte e seguimento dos acometimentos orgânicos a fim de prevenir complicações e reduzir morbidade⁷.

Quanto ao prognóstico da doença, em uma vez que ainda há pouca experiência no assunto, de modo que mais estudos e relatos de caso são necessários a fim de aprimorar principalmente o manejo terapêutico e qualidade de vida dos portadores da Síndrome CHILD⁷.

OBJETIVO

Descrever um caso de Síndrome CHILD em uma lactente jovem admitida no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) em julho de 2015 e revisar a literatura sobre a patologia em questão.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, tipo relato de caso, com informações obtidas por meio de dados do prontuário durante o período de internamento. Foi realizado levantamento de estudos anteriores, sendo encontrados 15 artigos satisfatórios ao desejado, de 1989 a 2015. Utilizaram-se, em conjunto ou separadamente, os seguintes descritores para a pesquisa nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO e

EBSCO: ictiose, doença ligada ao cromossomo X, eritrodermia ictiosiforme congênita, crianças, doença genética e doença de pele.

No desenvolvimento do estudo foram obedecidos os aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, preconizados pela Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, de modo a preservar a autonomia do paciente quanto a participação, não havendo danos ao paciente ou família. Foram obtidos os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido assinados pelos pais. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, sob parecer nº 52734316.1.0000.5201.

RELATO DO CASO

Paciente NLS, sexo feminino, natural de Serra Talhada, 4 meses de idade, nascida a termo, filha de pais agricultores, admitida no Instituto de Medicina Integral de Pernambuco, IMIP, Recife, com queixas principais de dificuldade no ganho de peso desde o primeiro mês de vida, malformação de membro e lesões em hemicorpo direito desde o nascimento com piora há 1 mês.

A admissão, paciente apresentava desnutrição grave com balanço ponderal negativo de 240g desde o nascimento (peso ao nascer: 3240g). Observado erro alimentar e atraso vacinal. Negava doenças prévias. Sem comorbidades na família.

Ao exame físico, chamou atenção a presença de uma lesão bem delimitada, eritemato-descamativa com escamas branco-amareladas, acometendo extensa área de hemicorpo direito, desde o crânio até extremidade inferior, respeitando nitidamente a linha média. Apresentava também hipoplasia de pé e quirodáctilos à direita (Figura 1).

Presença de estrabismo convergente à direita e atraso nos marcos do desenvolvimento. Fontanela anterior normotensa, medindo seis centímetros e hiperidrose em crânio.

Diante das alterações observadas, foi levantada a hipótese de Síndrome CHILD. Realizada biópsia da lesão dérmica que evidenciou dermatite de padrão psoriasiforme com escoriação (Figura 2). Hemograma, função renal e hepática sem alterações. Exames de imagem (ultra-sonografia abdominal e transfontanela, radiografia de tórax, ecocardiograma) não evidenciaram outras alterações viscerais significativas. Avaliação oftalmológica observou estrabismo convergente bilateral; opacificação do cristalino à direita, evidenciando catarata congênita. Fundo de olho esquerdo aparentemente normal; não foi possível visualizar fundo de olho direito.

Após suporte nutricional e fonoaudiológico paciente evoluiu com ganho de peso satisfatório (1270g em 1 mês – 12,8g/Kg/dia). Realizado tratamento tópico com emolientes com melhora discreta das lesões de pele. Paciente recebe alta para acompanhamento multidisciplinar ambulatorial.



Figura 1. A - Lesão cutânea em hemicorpo direito; B - Lesão cutânea eritemato descamativa, psoriasiforme, em membro hipoplásico (respectivamente).

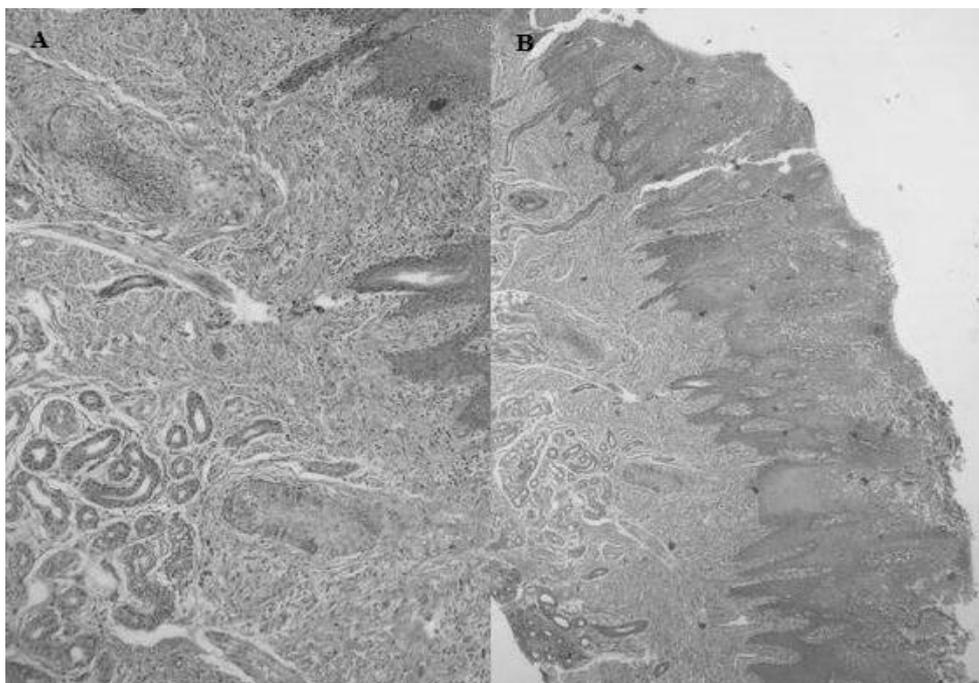


Figura 2. Foto da lâmina da biópsia da lesão da perna: dermatite de padrão psoriasiforme com escoriação.

DISCUSSÃO

A síndrome CHILD apresenta-se clinicamente por nevo cutâneo inflamatório hiper pigmentado geralmente de cor salmão com aspecto ictiosiforme devido a presença de escamas amareladas em dimídio corporal único, com demarcação em linha média bem definida que surgem algumas semanas após o nascimento – conforme visto na paciente do caso. Outras lesões cutâneas, como hiper queratose, distrofia de unhas e alterações no crescimento capilar com alopecia linear do mesmo lado da lesão já foram descritas³. A paciente em questão apresenta lesões características e compatíveis com os relatos descritos na literatura pesquisada.

Entre as lesões sindrômicas associadas descritas na literatura e também evidenciadas no caso descrito está a má formação de membros ipsilaterais por aplasia ou hipoplasia óssea. Pode variar de discretas deformidades em falanges até completa ausência de membros e resultar em contraturas (ou mesmo algo intermediário, como a ectrodactilia do caso). Calcificações não específicas pontuais em cartilagem podem ser observadas⁵.

O dimídio corporal acometido na paciente em questão corresponde à maioria dos casos descritos, cerca de 66%, que ocorrem no lado direito do corpo. Os que apresentam alterações do lado esquerdo são relacionados a manifestações mais severas, com pior prognóstico e maior mortalidade⁸. Um único caso no mundo foi descrito com comprometimento bilateral⁹.

Um achado observado no caso descrito, mas não descrito na literatura revisada, foi a alteração ocular, caracterizada por catarata congênita. Knape et al. relataram um caso de paciente com atrofia progressiva de nervo óptico¹⁰, mas não há relato de outras manifestações oftalmológicas associadas a síndrome CHILD. Esse achado torna ainda mais importante este relato, visto que pode ser mais uma manifestação da síndrome ainda não descrita. Foram relatados também casos de hérnia umbilical, lábio leporino e perda auditiva bilateral em crianças portadoras de síndrome CHILD^{5,7}. Essas alterações não foram encontradas na paciente descrita.

O padrão histológico da síndrome assemelha-se à psoríase e ao xantoma verrucoso (um concentrado benigno de macrófagos carregados de lipídios). Alguns pesquisadores afirmam que, além das lesões *xantoma-like*, o xantoma verrucoso verdadeiro pode estar presente dentre as lesões cutâneas da síndrome⁵.

Também auxilia no diagnóstico o estudo genético. A mutação do gene NSDHL foi detectada em 14 pacientes do sexo feminino portadoras da Síndrome

CHILD, porém em estudos realizados com parentes a mutação pode não estar presente, assim como a história de doenças genéticas prévias ou consanguinidade^{6,8,9}.

O manejo terapêutico consiste na prevenção de complicações nos órgãos afetados e redução da morbidade. Indica-se uso de retinóides e emolientes nos locais afetados. De acordo com a forma e apresentação das lesões a ressecção pode ser efetiva³.

O uso tópico de colesterol em forma de loção ou creme associado a inibidores da produção de colesterol (estatinas) para evitar acúmulo de precursores é uma forma terapêutica ainda em teste^{3,7}. Em estudos com experiência neste novo tratamento houve melhora significativa das lesões em poucas semanas, sendo reduzida a frequência de aplicação, porém não foi possível interromper o uso sem perder o efeito positivo da medicação⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A já descrita raridade da síndrome, associada ao achado incomum da paciente, a catarata, são os fatores mais impactantes para a publicação do caso. Novos estudos, com acompanhamento da paciente de longo prazo ou mesmo sua análise genética, são necessários para melhor descrição da doença.

REFERÊNCIAS

1. Kaminska-Winciorek G, Brzezinska-Wcislo L, Jezela-Stanek A, Krajewska-Walasek A, Cunningham D, Herman GE. CHILD syndrome: clinical picture and diagnostic procedures. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007; 21: 681–721.
2. Grange DK, Kratz LE, Braverman NE, Kelley RI. CHILD syndrome caused by deficiency of 3-beta-hydroxysteroid-delta-8, delta-7-isomerase. *Am J Med Genet.* 2000; 90: 328-35.
3. Fink-Puches R. CHILD Syndrome. *Orphanet Encyclopedia* [periódico online]. 2004. [acesso em 28 set. 2015]. 3p. Disponível em: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Child.pdf>
4. Happle R, Effendy I, Megahed M, Orlow SJ, Küster W. CHILD syndrome in a boy. *Am J Med Genet* 1996; 62: 192-4.
5. Xu XL, Huang LM, Wang Q, Sun JF. Multiple Verruciform Xanthomas in the Setting of Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform Erythroderma and Limb Defects Syndrome. *Pediatr. dermatol.* 2015; 32:135–137.
6. Whittock NV, Izatt L. X-Lynked Dominant Condrodysplasia Punctata. *Orphanet Encyclopedia* [periódico on line]. 2004. [acesso em 28 set. 2015]. 5p. Disponível em: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CDPX2.pdf>.
7. Christiansen AG, Koppelhus K, Sommerlund M. Skin Abnormalities in CHILD Syndrome Successfully Treated with Pathogenesis-based Therapy. *Acta DermVenereol* 2015; 95: 752–53.
8. Danarti R, Grzeschik K-H, Radiono S, König A, Happle R. Left-sided CHILD syndrome caused by a nonsense mutation in exon 7 of the NSDHL gene. *EJD* 2010; 20:5

9. Fink-Puches R, Soyer HP, Pierer G, Kerl H, Happle R. Systemized inflammatory epidermal nevus with symmetrical involvement: an unusual case of syndrome CHILD? J Am Acad Dermatol 1997; 36: 823-6.
10. Knape RM, Gandhi KB, BS; TuliS, Khuddus N. Optic Nerve Findings in CHILD Syndrome J. pediatr. ophthalmol. strabismus. 2010; ??