

## SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

LINEU CESAR WERNECK \*

F. A. MARÇALLO \*\*

Em 1933, Cornelia de Lange descreveu síndrome que compreendia retardo mental, braquicefalia, hipertrofia de cílios e das sobrancelhas com união destas na linha média, mão e pés pequenos, posição proximal dos polegares, implantação baixa de orelhas, sindactilia e hirsutismo<sup>7</sup>. Desde então mais de uma centena de casos já foram registrados na literatura mundial, sendo incluídos no quadro novos elementos, como anormalidades osseas, dermatoglíficas e, em alguns casos, alterações cromossômicas<sup>10, 11, 13</sup>. No levantamento que efetuamos na literatura brasileira, somente encontramos o relato de Andrade<sup>2</sup>. Acreditamos que a frequência dessa síndrome seja, entre nós, bem maior do que esse levantamento deixa supor.

### OBSERVAÇÃO

L.T., 9 anos e 10 meses de idade, sexo feminino, branca, dextra, produto de gestação normal, com parto a termo. Pesou 1100 gramas ao nascimento, com cianose intensa e dificuldade para iniciar respiração. Nos primeiros dias apresentava-se hipotônica e com crises convulsivas. Não sugava. Mãe nega icterícia na ocasião. Gradativamente a criança foi se recuperando, com grande dificuldade para ganhar peso. No desenvolvimento psicomotor, sustentou cabeça aos 8 meses, sentou com 10 meses e andou aos 19 meses. Aos 2 anos ainda não falava e foi levada a consulta médica, sendo os pais informados que "havia problemas com os membros superiores". Falou após os 3 anos. Apresentava dificuldade para se alimentar sem auxílio, por dificuldade de apreensão. Vomitava muito, sem razão aparente. Sempre foi muito calma e não chorava. Quando era contrariada, destrua os brinquedos. Aos 7 anos, devido a dificuldades no aprendizado, foi transferida para uma escola de deficientes mentais. Sarampo e coqueluche nos primeiros anos. Não existem casos idênticos na família. Os pais não são consangüíneos. Um irmão e uma irmã são normais. *Exame físico* — Perímetro cefálico de 46 cm, com evidente microcefalia. Sobrancelhas cerradas, que se uniam na linha média (synophris). Distância inter-pupilar de 5,5 cm. Implantação baixa de cabelo na fronte. Base do nariz levemente achatada. Lábios superiores longos e finos (Fig. 1). Prega esfingiana cervical bilateral (pterygium colli). Torax e abdomen normais. Extremidades curtas, com diminuição da mobilidade de ambos os cotovelos, não conseguindo extensão acima de 150°. Quinto dedo de ambas as mãos encurvados e encurtados (clinodactilia) com implantação proximal dos polegares (Fig. 1). Membro inferior esquerdo mais curto que o direito em 1 cm. Manchas hipocrômicas no dorso, pescoço e abdomen, variando em torno de 3 x 4 cm, sugerindo vitiligo.

---

Do Departamento de Medicina e do Instituto de Biologia da Universidade Federal do Paraná: \* Auxiliar de Ensino no Dept.º de Medicina (Neurologia); \*\* Professor Assistente, Instituto de Biologia (Dept.º de Genética).

Hipertricosse generalizada, maior no dorso, formando redemoinho (Fig. 1). *Exame neurológico* — Nervos cranianos normais. Força muscular, tonus e coordenação normais. Nistagmo optocinético normal. Marcha normal. Hiperreflexia profunda nos membros inferiores. Compreensão normal, mas falava pouco. *Exames complementares* — *No sangue*: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, hemograma, VHS, sódio, potássio, sorologia para sífilis, colesterol e ésteres, glicemia, uréia e creatinina, ácido úrico foram normais. *Exame parcial de urina* normal. *Provas de triagem para erros inatos do metabolismo na urina* (substâncias redutoras, corpos cetônicos, sulkowitch, ácido sulfossilícico, nihdrina, cloreto férrico, nitroso-naftol, Millon, cianeto nitro prussiato, dinitrofenilhidrazina, isatina, hidrindiciuria, brometo de cetiltetraamônio e azul de toluídina) negativas. *Radiografia do crânio*: sinais de microcefalia. *Radiografias das mãos* mostraram hipoplasia dos primeiros metacarpeanos, com idade de maturação óssea diferente entre as falanges e ossos do carpo. No cômputo geral, a idade óssea era compatível com a cronológica. *Radiografia dos cotovelos* mostrou hipoplasia e sub-luxação da cabeça do rádio. *Radiografia do ângulo acetabular* normal. Demais exames radiográficos do esqueleto não mostraram anormalidades\*. *Cariotipo* normal. *O estudo dermatoglífico* mostrou presilhas ulnares em todos os dedos de ambas as mãos, porém com uma contagem total de linhas (TRC) diminuída, igual a 53; ambas as palmas apresentam presilhas no IV espaço interdigital e ausência de padrões hipotenares; os ângulos *atd* nas mãos direita e esquerda foram, respectivamente, de 49,5º e 48,0º; a distância entre os trirrádios *a* e *b* estão representados por 49 linhas na mão direita e 42 na esquerda;

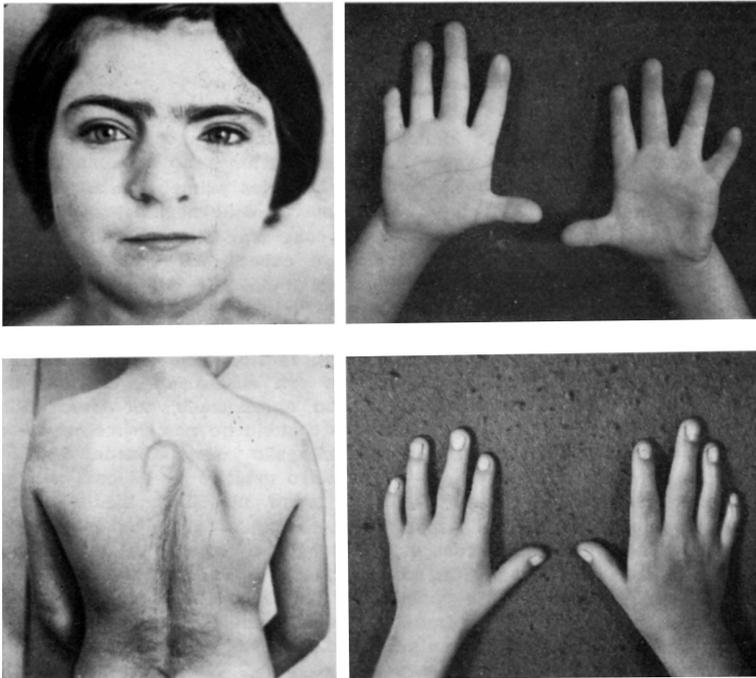


Fig. 1 — Caso L.T. Síndrome de De Lange.

\* Agradecemos ao Dr. Disceu Rodrigues o valioso auxílio na interpretação dos dados radiológicos.

a mão esquerda apresenta inversão das linhas A e T enquanto essa característica é normal na mão direita; prega simiesca incompleta na mão esquerda. *Eletronefalograma*: discreta assimetria de ritmo nas regiões posteriores, com discreta lentificação. Na investigação *psicométrica*, pelo método de Terman-Merrill o QI foi de 37, com idade mental de 3 anos e 5 meses.

#### COMENTARIOS

Mesmo com o número crescente de casos publicados no exterior e as extensivas investigações efetuadas, o diagnóstico do síndrome de Cornélia de Lange ainda é puramente clínico, baseando-se principalmente nos dados de retardo mental importante, sobranceiras espessas e confluentes na linha média (*synophris*), nariz discretamente elevado, dando impressão de aberturas nasais elevadas, lábio superior longo e fino, hirsutismo e várias anormalidades esqueléticas.

Pela presença de hirsutismo, sobranceiras espessas e baixa estatura, vários autores estudaram as funções endócrinas, supondo existirem alterações hipofisárias<sup>1, 13</sup>; no entanto os resultados foram inconclusivos, a resposta normal aos estímulos levando à suposição de que o defeito era ao nível do hipotálamo, como parte integrante das lesões no sistema nervoso. Nos casos examinados post-mortem não foram encontradas lesões do hipotálamo mediante estudos rotineiros de microscopia, não sendo afastada a possibilidade de disfunção no sistema nervoso central onde foi encontrada deficiência na mielinização. Estas alterações são difusas sendo admitido que sejam a causa do retardo mental<sup>6</sup>. O mecanismo pelo qual essa alteração se processa não é conhecido. O Q.I. geralmente está abaixo de 50, denotando importante retardo mental, condição "sine qua non" para o diagnóstico<sup>1, 3, 7, 10, 11, 13</sup>. O único caso descrito sem retardo mental aparente se refere a paciente brasileiro<sup>2</sup>.

As anormalidades esqueléticas mais comuns situam-se ao nível dos membros superiores. Dentre elas, tem sido assinaladas micromelia, clinodactilia e encurtamento do 5.º dedo por hipoplasia de sua segunda falange, hipoplasia e deslocamento dorsal da cabeça do rádio, com limitação da movimentação do cotovelo. Tem sido assinalada também horizontalização das costelas, com diâmetro superior do torax acima do normal<sup>1, 11</sup>.

Com as novas descrições, foram encontradas várias alterações nos dermatoglifos. Abraham e Russel<sup>1</sup>, em 9 casos, encontraram prega simiesca bilateral ou unilateral, completa ou não. Os achados em nosso caso concordam com os dados de Abraham e Russel e de Broholm e col., apresentando excesso de presilhas, baixa TRC e ângulo *atd* ligeiramente aumentado (Tabela 1).

Na medida em que a literatura aumentava foram descritas anormalidades cromossômicas, como translocações e trisomia no grupo D<sup>3, 4, 5, 8</sup>. No entanto, a maioria dos casos apresenta cromossomas normais, tendo sido sugerido que, nesses casos, as alterações seriam muito pequenas e não detectáveis pelos meios usuais<sup>12</sup>.

Autores	% padrões digitais					TRC	Ang. atd	
	U	R	U + R	W	A		Mão D	Mão E
Abraham e Russel	70,5	23,8	94,3	3,4	2,2		59,9º	59,4º
Broholm e col.	70,0	—	70,0	—	30,0	21,0	75,0º	86,0º
Presente caso	100,0	—	100,0	—	—	53,0	49,5º	48,0º
<i>População normal</i>								
Toledo e col.	65,3	4,3	69,6	23,1	7,3	127,2	45,8º	44,9º

Tabela 1 — Síndrome de Cornelia de Lange. Comparação dos dados obtidos no caso relatado neste trabalho com os de Abraham e Russel<sup>1</sup> (médias em 9 casos) e de Broholm e col.<sup>2</sup> (1 caso), assim como com os obtidos em população normal por Toledo e col.<sup>4</sup> (Valores do ângulo atd como média obtida em 30 mulheres e demais valores como média em 130 mulheres): U = presilha ulnar; R = presilha radial; W = verticílio; A = arco; TRC = contagem total das linhas palmares.

Relatos de mais de um caso na mesma família sugeriram a hipótese de herança simples, que poderia ser autossômica recessiva para alguns e dominante para outros. Recentemente Beratis e col.<sup>4</sup>, estudando 3 casos em uma família, concluíram que a síndrome é compatível com herança poligênica, em contraste com a hipótese de um único gene, sendo a gravidade e predisposição genética dependentes da média dos genes contributórios da família.

A síndrome foi descrita inicialmente na Europa e, depois, em crianças norte-americanas e em crianças chinesas<sup>9</sup>. No Brasil, encontramos apenas o relato do caso de um paciente de 2 anos<sup>2</sup>. No trabalho não é relatado déficit mental apesar de terem sido efetuados vários testes. Não foram publicados dados referentes a dermatoglifos e cariotipo. Faltou descrição da "synophris", embora a criança apresentasse vários outros dados físicos sugestivos da síndrome de Cornélia de Lange<sup>2</sup>.

Acreditamos que esta entidade seja mais freqüente no Brasil do que se possa crer, na base dos dois únicos casos descritos. Como já foi discutido anteriormente por outros autores, existe grande variabilidade na exteriorização clínica. No entanto, os casos típicos não são difíceis de se reconhecer. No momento, não é conhecida a etiologia precisa da síndrome, bem como a sua transmissão.

#### RESUMO

É relatado um caso do síndrome de Cornelia de Lange em menina de 9 anos de idade, caracterizado por deficiência mental, hirsutismo, synophris, anormalidades esqueléticas e dermatoglíficas. O cariotipo é normal.

## SUMMARY

*Cornelia de Lange syndrome: a case report.*

A case of Cornelia de Lange syndrome is reported. The clinical picture included mental retardation, hirsutism, synophris, skeletal abnormalities and changes in the epidermal ridge patterns. Normal karyotype.

## REFERÊNCIAS

1. ABRAHAM, J. M. & RUSSEL, A. — De Lange syndrome. Acta Paedit. Scand. 57:339, 1968.
2. ANDRADE, A. — Síndrome de Cornélia de Lange. J. Bras. Med. 19:32, 1970.
3. BROHOLM, K. A.; EEG-OLOFSSON, O. & HALL, B. — An inherited chromosome aberration in a girl with signs of de Lange syndrome. Acta Paediat. Scand. 57:547, 1968.
4. BERATIS, N. G.; HSUA, L. Y. F. & HIRSCHHORN, K. — Familial de Lange syndrome. Clin. Genetics 2:170, 1971.
5. FALEK, A.; SCHMIDT, R. & JERVIS, G. A. — Familial de Lange syndrome with chromosome abnormalities. Pediatrics 37:92, 1966.
6. FRANCE, N. E.; CROME, L. & ABRAHAM, J. C. — Pathological features in the De Lange syndrome. Acta Paediat. Scand. 58:470, 1969.
7. GELLIS, S. S. & FEINGOLD, M. — Atlas of Mental Retardation Syndrome. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, 1968.
8. GRAIG, A. P. & LUZZITTI, L. — Translocation in de Lange's syndrome. Lancet 2:445, 1965.
9. HUANG, C. C.; EMANUEL, J.; HUANG, S-W. & CHEN, T-Y. — Two cases of the de Lange syndrome in Chinese infants. J. Pediat. 71:251, 1967.
10. JERVIS, G. A. & STIMSON, C. W. — De Lange syndrome. J. Pediat. 63:634, 1963.
11. LEE, F. A. & KENNY, F. M. — Skeletal changes in the Cornelia de Lange syndrome. Amer. J. Roentgen. 100:27, 1967.
12. McARTHUR, R. G. & EDWARDS, J. H. — De Lange syndrome: report of 20 cases. Canad. Med. Assoc. J. 96:1185, 1967.
13. SILVER, H. K. — The de Lange syndrome. Amer. J. Dis. Child. 108:523, 1964.
14. TOLEDO, S. P. A.; SALDANHA, S. G.; LAURENTI, R. & SALDANHA, P. H. — Dermatoglifos digitais e palmares de indivíduos normais da população de São Paulo. Rev. paul. Med. 75:1, 1969.

*Departamento de Medicina — Disciplina de Neurologia — Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná — Rua General Carneiro s/n.º — 80000 Curitiba, PR — Brasil.*