

Síndrome lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD): relato de caso e revisão da literatura

The lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome (LADD): case report and literature review

Paula Renata Caluff¹
 Andre Luiz de Freitas Silva²
 Vera Lucia Degaspere Monte Mascaro³
 Isaac Neustein⁴

RESUMO

A síndrome de Levy-Hollister ou lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) é uma síndrome rara, de herança autossômica dominante, podendo ocorrer de forma isolada ou em várias gerações de uma mesma família. O diagnóstico é feito por meio da identificação de anormalidades do sistema lacrimal, como redução ou ausência de produção de lágrimas, alterações ósseas, dentárias, de glândulas salivares e orelha externa. Trata-se de uma criança, de 13 anos, em acompanhamento no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo desde os cinco meses de idade, com quadro clínico compatível com a síndrome, apresentando quadro de olho seco. Devido ao fato das manifestações oculares ocorrerem precocemente, sendo o oftalmologista um dos primeiros profissionais a ser procurado, o mesmo deve ter conhecimento da síndrome, a fim de diagnosticar e acompanhar adequadamente o indivíduo acometido.

Descritores: Orelha externa/anormalidades; Aparelho lacrimal/anormalidades; Deformidades da mão; Perda auditiva; Glândulas salivares/anormalidades; Xerostomia; Anormalidades dentárias; Síndrome; Relatos de casos; Humanos; Masculino; Adolescente [Tipo de publicação]

INTRODUÇÃO

A síndrome lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) foi identificada por Hollister em 1973⁽¹⁾, sendo anteriormente descrita no ano de 1967, por Levy⁽²⁾.

A LADD apresenta uma grande variabilidade de formas clínicas, podendo apresentar-se com hipoplasia, aplasia ou atresia dos sistemas lacrimais e/ou salivares, malformações de orelha externa com ou sem perda auditiva, anomalias dentárias e esqueléticas, sobretudo em mãos e pés.

A LADD é caracterizada por displasias em vários sistemas orgânicos. Afeta primariamente as glândulas lacrimais, orelha interna e externa, glândulas salivares e arcabouço ósseo. Embora o grau de acometimento dos diferentes órgãos acometidos varie consideravelmente, estas anomalias são relatadas regularmente. A herança autossômica dominante tem sido reconhecida nesta síndrome⁽³⁾.

A doença ocorre de forma isolada, sem padrões de incidência e prevalência, com menos de 100 casos descritos na literatura mundial, sendo este, o primeiro caso na literatura brasileira.

RELATO DE CASO

M.A.C.J., 13 anos, masculino, natural de São Paulo, nascido a termo, apresentou ao nascimento alterações morfológicas nos pavilhões auricu-

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - HSPE - São Paulo (SP) - Brasil.

¹ Professora da Disciplina de Oftalmologia da Universidade Federal do Pará - UFPA - Belém (PA) - Brasil; Mestrado em Neurociências e Biologia Celular pela UFPA - Belém (PA) - Brasil; Especialista em Córnea e Doenças Externas pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo (SP) - Brasil.

² Especialista em Córnea e Doenças Externas pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - São Paulo (SP) - Brasil.

³ Doutorado em Ciências Médicas e Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil; Médica oftalmologista do Hospital Brigadeiro e do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual - São Paulo (SP) - Brasil.

⁴ Residência Médica pela Escola Paulista de Medicina/UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil; Título de Especialista em Oftalmologia pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia.

Endereço para correspondência: Paula Caluff, Rua Alcindo Cacela, 1.035 - Belém (PA) CEP 66060-000
 E-mail: paulacaluff@gmail.com

Recebido para publicação em 21.05.2008

Última versão recebida em 05.04.2009

Aprovação em 20.04.2009

lares e deficiência da secreção salivar e lacrimal, evidenciados pelo exame clínico especializado. Após questionamento, não foram evidenciados casos semelhantes na família.

Aos cinco meses de idade, foi constatado quadro de olho seco por deficiência de secreção lacrimal.

Apresentou quadro de disfagia para alimentos sólidos por hiposecreção salivar. À oroscopia foi observada boca seca e palato em ogiva.

A erupção dentária iniciou-se aos doze meses de idade, evoluindo frequentemente com múltiplos focos dentários infecciosos, periodontite e gengivite. Aos seis anos foi submetido à extração dentária total, sendo hoje, usuário de prótese dentária (Figura 1).

Aos dezoito meses foram detectados hipodesenvolvimento pondero-estatural, anemia ferropriva e desnutrição crônica, sem alteração do perfil hormonal. Seu desenvolvimento neuropsicomotor e intelectual foram considerados normais.

Aos trinta meses apresentou idade óssea correspondente a dezoito meses e alterações morfológicas discretas nos quirodáctilos.

Aos seis anos foi feito o diagnóstico de síndrome LADD, com base nos achados clínicos e cariótipo normal.

Foi submetido a exame audiométrico que identificou discusia sensorial leve, bilateral, não sendo indicado, até o momento, aparelho de amplificação sonora.

Com o objetivo de investigar possíveis alterações no sistema urogenital, foi realizada ultrassonografia abdominal, que descartou anormalidades estruturais.

O paciente encontra-se em acompanhamento com quadro clínico de olho seco controlado com lágrimas artificiais sem conservantes a cada hora.

Ao exame clínico o paciente apresenta acuidade visual de 1,0, com refração estática de +0,75 DE em ambos os olhos. Supercílios, cílios, pálpebras, conjuntiva, esclera e íris sem alterações e menisco lacrimal diminuído (Figura 2), com testes de Schirmer I=3 mm e II=5 mm. O tempo de rotura do filme lacrimal foi de aproximadamente 3 segundos. Observa-se ceratopatia ponteada na região interpalpebral bilateralmente que se cora com rosa bengala (+1/+1/+1). A propedêutica das vias lacrimais não evidencia qualquer alteração. A pressão intraocular é de 11 mmHg em ambos os olhos. Não são observadas alterações no polo posterior à oftalmoscopia indireta.

Foi realizada citologia de impressão na conjuntiva bulbar bilateralmente onde foi observada ausência de células caliciformes e células inflamatórias, além de células epiteliais com perda da coesão intercelular.



Figura 1 - Xerostomia e problemas dentários

DISCUSSÃO

A síndrome de Levy-Hollister ou lacrimo-auriculo-dento-digital é uma síndrome rara de herança autossômica dominante, de expressividade e penetrância variáveis. Em revisão da literatura observou-se que existem menos de 100 casos identificados de portadores desta síndrome no mundo⁽¹⁻¹¹⁾.

O diagnóstico da síndrome LADD é realizado pela identificação de sinais clínicos expressos de maneira variável, associados a cariótipo normal.

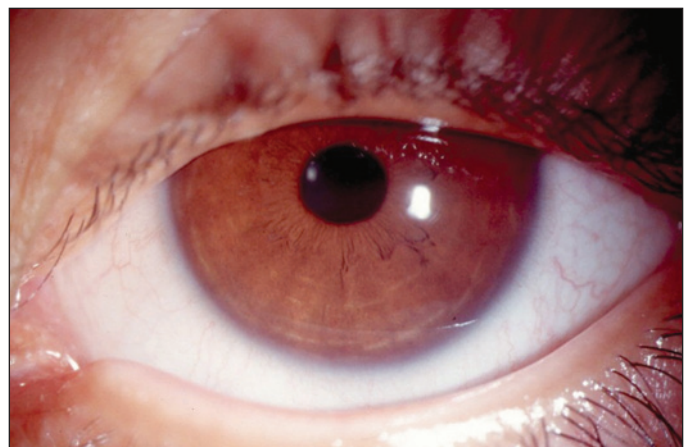


Figura 2 - Menisco lacrimal diminuído

Compõem o quadro clínico anormalidades do sistema lacrimal, uni ou bilaterais, variando entre redução até ausência da produção de lágrima por anormalidade de glândula lacrimal principal^(6-7,10-11).

As alterações oculares do paciente em estudo foram diagnosticadas precocemente. A partir de então, iniciou-se acompanhamento sistemático no Setor de Oftalmologia, onde o mesmo retorna para avaliação a cada três meses. O paciente frequenta as consultas com muita regularidade e utiliza sempre a medicação prescrita (atualmente lágrimas artificiais sem conservantes), fato que pode explicar o controle dos sintomas, bem como o fato das crianças possuírem o filme lipídico mais espesso, o que pode resultar em poucas alterações corneanas. Olho seco assintomático, ou com achados objetivos e subjetivos foram encontrados nos casos descritos⁽⁵⁻⁶⁾.

Em 50% dos casos descritos foram identificadas aplasia, hipoplasia e até mesmo ausência de pontos lacrimais^(1-2,6). Epífora e dacriocistite crônica podem estar presentes por ausência de ponto lacrimal, ducto nasolacrimal ou ambos⁽¹⁻⁶⁾. A intensidade da hipoplasia é variável, resolvendo em alguns casos com simples sondagem e em outros necessitando de procedimentos cirúrgicos mais extensos^(2,7). Telecanto e alterações da fenda palpebral podem também estar presentes. Neste relato do caso, estas alterações não foram identificadas.

Anormalidades morfológicas auriculares são comuns (55%). As orelhas são pequenas, arredondadas, com a borda superior mais proeminente recebendo a denominação de “cup shaped ear”^(1-2,6). Portadores de LADD com pavilhões auriculares normais também já foram descritos⁽⁷⁾. Perda auditiva neurossensorial e de condução, de gravidade variável, geralmente moderada, pode estar presente⁽¹⁰⁾.

Defeitos dentários são achados constantes, como: dentes pequenos e pontiagudos, agenesias dentárias (principalmente de pré-molares) e cáries graves, provocadas por diminuição da secreção salivar que naturalmente higieniza os dentes e/ou pela displasia do esmalte dentário encontradas nesta síndrome^(1-2,7). Apesar do frequente acompanhamento odontológico, o paciente apresentou focos infecciosos e aos seis anos, foi submetido à extração dentária total.

Xerostomia é evidenciada em até 33% dos pacientes, geralmente secundária à aplasia ou hipoplasia da glândula salivar principal⁽⁹⁾. As glândulas parótidas e submandibulares podem ou não estar presentes, mas com a produção salivar diminuída. A sintomatologia geralmente se inicia com ingestão de alimentos sólidos. Esses achados colaboram para a formação de cáries dentárias. A dieta do paciente restringe-se a alimentos pastosos sempre associados à ingestão hídrica. Por apresentar xerostomia acentuada, o paciente faz uso de saliva artificial a cada hora. Todos estes fatores contribuíram para o retardo no desenvolvimento pondero-estatural deste paciente, fato este comum em todos os portadores desta síndrome⁽⁵⁻⁶⁾.

Anormalidades de quirodáticos e pododáticos estão presentes em até 95% dos casos^(1-2,6), sendo a clinodactilia e a hipoplasia do polegar, os achados mais frequentes. Malformações mais graves podem ser encontradas, como agenesia ou

hipoplasia do rádio e até limitação de supinação. Também podem ser encontradas aplasia ou hipoplasia de falanges, sindactilias e alteração na flexão dos dedos.

Outras malformações são incomuns e geralmente envolvem o sistema urogenital como: hipospádia e agenesias renais^(1,7,11).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras síndromes que compartilham achados clínicos da síndrome LADD como: síndrome de Walker-Clodius que apresenta alteração do sistema lacrimo-nasal associado com a fenda palatina e deformidade em extremidades; displasia ectodactilia-ectodérmica que não apresenta associação com alteração salivar; síndrome de Riley-Day, que cursa com alacrimia, porém sem outros achados sistêmicos; e displasia anidrótica-ectodérmica que apresenta primariamente alteração na sudorese.

Padrões de herança genética são descritos na maioria dos casos descritos na literatura, porém alguns casos são resultantes de mutações esporádicas^(8,11).

Por ser uma síndrome rara e com poucos relatos na literatura mundial, o diagnóstico do paciente em estudo só foi esclarecido quando o mesmo já apresentava seis anos de idade. Envolveu uma equipe multidisciplinar, onde a avaliação clínica minuciosa e diversos estudos frente à sintomatologia apresentada levaram ao diagnóstico de síndrome LADD, sendo este o primeiro caso descrito na literatura nacional.

O oftalmologista pode ser o primeiro profissional a ter contato com portadores da síndrome LADD, em virtude das manifestações iniciais da doença serem frequentemente relacionadas a anormalidades da glândula lacrimal, ponto lacrimal ou ducto lacrimo-nasal.

O reconhecimento de sinais e sintomas associados ao quadro ocular é de grande importância na identificação de outras possíveis alterações estruturais e funcionais sistêmicas, que podem causar grande repercussão clínica e social para o portador, como perda auditiva, anormalidades dentárias, esqueléticas, genitourinárias e renais.

ABSTRACT

Levy-Hollister or lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome is a rare entity with autosomic dominant inheritance occurring as an isolated form or affecting many family generations. Diagnosis is based on the identification of the lacrimal drainage system abnormalities with reduction or absence of tear production and bone, teeth, salivary glands and outer ear abnormalities. A 13 year-old male patient has been followed at the Hospital Servidor Público Estadual in São Paulo due to dry eye since his first year of life. Due to the occurrence of early ocular manifestations in patients with Levy-Hollister or lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome, ophthalmologists must be aware to recognize and control this syndrome.

Keywords: Ear external/abnormalities; Lacrimal apparatus/abnormalities; Hand deformities, congenital; Hearing, loss; Sa-

linary glands/abnormalities; Xerostomia; Tooth abnormalities; Syndrome; Case reports; Human, Male; Adolescent [Publication type]

REFERÊNCIAS

1. Hollister, DW, Klein, SH, De Jager HJ, Lachman, RS, Rimoin, DL. The lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *J Pediatr.* 1973;83(3):438-44.
2. Levy WJ. Mesodermic dysplasia. A new combination of anomalies. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(5):978-82.
3. Lehotay M, Kunkel M, Wehrbein H. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. Case report, review of the literature, and clinical spectrum. *J Orofac Orthop.* 2004; 65(5):425-32.
4. Bamforth JS, Kaurah P. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome: evidence for lower limb involvement and severe congenital renal anomalies. *Am J Med Genet.* 1992;43(6):932-7.
5. Heinz GW, Bateman JB, Barret DJ, Thangavel M, Crandall BF. Ocular manifestations of the lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1993; 115(2):243-8.
6. Thompson E, Pembrey M, Graham JM. Phenotypic variation in LADD syndrome. *J Med Genet.* 1985;22(5):382-5.
7. Shiang EL, Holmes LB. The lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *Pediatrics.* 1977;59(6):927-30.
8. Rohmann E, Brunner HG, Kayserili H, Uyguner O, Nurnberg G, Lew ED, et al. Mutations in different components of FGF signaling in LADD syndrome. *Nat Genet.* 2006;38(4):414-7. Erratum in: *Nat Genet.* 2006;38(4):495. Kubisch, Christian [corrected to Kubisch, Christian].
9. Haktanir A, Degirmenci B, Acar M, Albayrak R, Yucel A. CT findings of head and neck anomalies in lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome. *Dentomaxillofac Radiol.* 2005;34(2):102-5.
10. Inan UU, Yilmaz MD, Demir Y, Degirmenci B, Ermis SS, Ozturk F. Characteristics of lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome: case report of a family and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(7):1307-14.
11. Milunsky JM, Zhao G, Maher TA, Colby R, Everman DB. LADD syndrome is caused by FGF10 mutations. *Clin Genet.* 2006;69(4):349-54.