

Você conhece esta síndrome? *Do you know this syndrome?**

Juliana Marcondes Macéa

Zilda Najjar Prado de Oliveira

Maria Cecília da Mata Rivitti Machado

RELATO DOS CASOS

Caso 1 - Paciente do sexo feminino, com seis meses de idade, apresentando lesões cutâneas e deformidades ósseas desde o nascimento. Ao exame observou-se lesão eritemato-descamativa com escamas branco-amareladas, aderentes, acometendo extensa área do hemitorço direito e respeitando nitidamente a linha média. Apresentava hipoplasia do pé e de quirodáctilos à direita (Figura 1). A biópsia da lesão cutânea revelou epiderme com hiperqueratose paraqueratósica, acantose e abscessos neutrofílicos intracórneos. Na derme, discreto infiltrado linfo-histiocitário perivascular (Figuras 2 e 3). A radiografia dos membros confirmou a hipoplasia de segmentos ósseos na mão e no pé direitos.

Caso 2 - Paciente do sexo feminino; iniciou acompanhamento aos 12 anos de idade, apresentando discreta lesão eritemato-descamativa no hemitorço esquerdo, respeitando a linha média, e, na região axilar esquerda, placa bem delimitada de aspecto ictiosiforme (Figura 4). O exame anatomopatológico dessa lesão foi semelhante ao descrito no Caso 1.



FIGURA 1:
Lesão cutânea
respeitando a
linha média e
hipoplasia do
pé direito

Associava-se ao quadro cutâneo hipoplasia óssea do membro superior e do membro inferior esquerdos.

Caso 3 - Paciente do sexo feminino, de três anos de idade, apresentando extensa lesão eritemato-descamativa no hemitorço direito associada à agenesia do membro superior direito e hipoplasia do pé direito (Figura 5). A biópsia da lesão revelou dermatite psoriasiforme, coincidindo com os achados histológicos dos casos 1 e 2.

QUE SÍNDROME É ESTA?

Síndrome CHILD

A expressão síndrome CHILD foi proposta em 1980 por Happle e cols.¹ como acrônimo para as três principais alterações presentes nos doentes acometidos. São elas: hemidisplasia congênita (*Congenital Hemidysplasia*), eritrodermia ictiosiforme (*Ichthyosiform erythroderma*) e defeitos nos membros (*Limb Defects*). Em 1987 o mesmo autor reconheceu que as lesões unilaterais e de padrão ictiosiforme observadas na síndrome seriam mais adequadamente classificadas como *nevus* e substituiu eritrodermia ictiosiforme por nevo ictiosiforme (nevo de CHILD).² Assim, a síndrome CHILD representa fenótipo extremamente particular dentro do heterogêneo grupo das síndromes de *nevus* epidérmicos.³

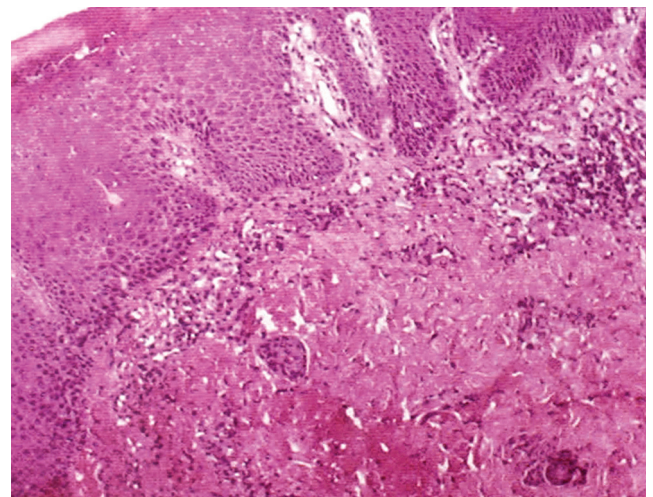


FIGURA 2: Acantose moderada e hiperqueratose paraqueratósica

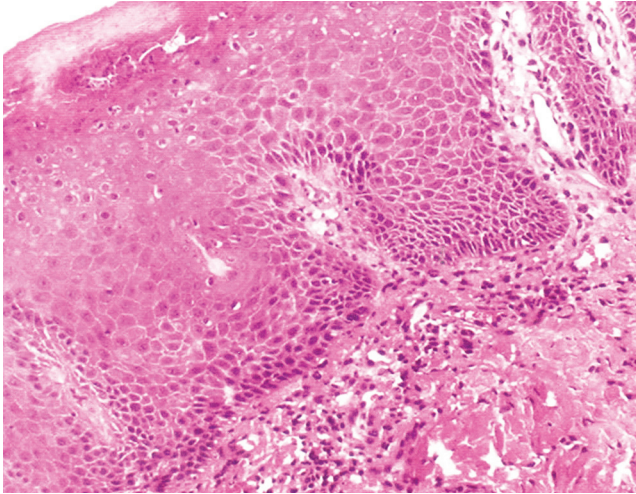


FIGURA 3: Presença de abscessos neutrofilicos intracórneos e discreto infiltrado linfo-histiocitário perivascular



FIGURA 5: Lesão eritemato-desmativa associada à agenesia do membro superior no mesmo hemisfério

Trata-se de doença rara, havendo cerca de 30 casos descritos na literatura, sendo apenas um em indivíduo do sexo masculino.⁴ Admite-se que seja transmitida por herança dominante ligada ao X, sendo letal para meninos heterizigotos.¹⁵ A relação de mulheres afetadas para homens afetados de 28:1, a relação de irmãs não afetadas para irmãos não afetados de 11:3 e a observação de cinco abortos e um natimorto em afetados do sexo masculino dão suporte a esse padrão de herança.



FIGURA 4: Placa ictiosiforme na axila esquerda e deformidades ósseas nos membros ipsilaterais

Atualmente sabe-se que a síndrome CHILD faz parte de grupo de doenças causadas por defeitos enzimáticos na biossíntese do colesterol.⁶ Em 1992, Emami e cols.⁷ pesquisaram alterações morfológicas e funcionais em peroxissomos de fibroblastos de pele normal e de pele afetada em doentes com síndrome CHILD. Constataram que, nos fibroblastos de pele afetada, havia diminuição do número de peroxissomos e da atividade de duas enzimas (catalase e diidroxiacetona-fosfato-aciltransferase), levando ao acúmulo de estruturas vacuolares nessas organelas.

Em 2000, Grange e cols.⁸ analisaram os esteróides plasmáticos em pacientes com síndrome CHILD e verificaram aumento nos níveis de 8-deidrocolesterol e 8(9)-colestenoil, e sugeriram que o defeito metabólico da síndrome CHILD corresponderia à deficiência de 3-beta hidroxisteróide desidrogenase (NSDHL).⁸

Konig et al. identificaram que mutações no gene NSDHL no locus Xq28 são as responsáveis pela síndrome.⁹

Clinicamente, a principal característica da síndrome CHILD é o nevo de CHILD, lesão ictiosiforme unilateral, bem demarcada e que respeita a linha média.^{1,2} Pode estar presente ao nascimento ou desenvolver-se nos primeiros anos de vida, acometer toda a pele de um hemisfério, ser segmentar ou, ainda, alternar-se com bandas de pele normal num padrão de linhas de Blaschko. As regiões mais afetadas pelo nevo de CHILD são vulva, axila e sulco interglúteo. Raramente ocorre comprometimento mínimo contralateral.¹⁰ Revisão da síndrome verificou a tendência de as lesões cutâneas localizarem-se de forma mais pronunciada e persistente em áreas de dobras,

caracterizando o chamado pticotropismo.¹¹ O pticotropismo é característica exclusiva do nevo de CHILD entre todos os outros *nevus*. Histopatologicamente apresenta características semelhantes à psoríase e ao xantoma: alternância de áreas de paraqueratose e ortoqueratose, acantose, neutrófilos formando microabscessos na camada córnea, mas também alargamento das papilas dérmicas pela presença de histiócitos com acúmulos citoplasmático de lípidos.¹²

Ainda entre as alterações cutâneas da síndrome, pode ocorrer padrão em mosaico de diminuição ou ausência de cabelos.

Os defeitos dos membros são ipsilaterais à ictiose e variam desde hipoplasia digital até agenesia completa do membro.

A hemidisplasia congênita pode afetar os sistemas esquelético, nervoso central, cardiovascular, geniturinário, endócrino e respiratório. As alterações neurológicas mais comuns são hipoplasia ipsilateral de um hemisfério cerebral e/ou de nervos cranianos, alterações de EEG e diminuição da sensibilidade ao toque e calor. Vale destacar que as pacientes afetadas geralmente têm inteligência normal. Defeitos cardiovasculares podem ser letais, necessitando intervenção cirúrgica.¹³ Outras anomalias viscerais incluem ausência ipsilateral do rim, hidronefrose e hipoplasia de um pulmão.

A característica lateralização de todos os defeitos associados à síndrome CHILD tem sido objeto de discussão por representar fenótipo específico de mosaicismo.¹⁴ Mosaico genético é organismo composto de duas ou mais populações celulares geneticamente distintas originadas de um zigoto geneticamente homogêneo. O específico padrão de lateralização está provavelmente relacionado ao fato de a origem de um clone de células organizadoras coincidir com a inativação do cromossomo X (*lyonization*) e nela interferir. Esse clone de células organizadoras controlaria grande campo morfogênético, incluindo o cérebro, um rim, metade do coração e ossos de um lado do corpo, o que explicaria o acometimento ipsilateral desses órgãos.

Na presença do quadro clínico completo, o diagnóstico da síndrome CHILD não costuma oferecer dificuldades. Quando presente apenas a lesão cutânea, o nevo de CHILD deve ser diferenciado do Nevil, nevo epidérmico verrucoso inflamatório linear, que é mais freqüente no sexo masculino, disposto em arranjo linear, com ausência de pticotropismo, e tem características histopatológicas distintas.

Com relação ao tratamento dessa síndrome, há relato de paciente que apresentou grande melhora da lesão cutânea após uso de acitretin.⁴ □

REFERÊNCIAS

- Happle R, Koch H, Lenz W. The CHILD syndrome: Congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects. *Eur J Pediatr.* 1980; 134: 27-33.
- Happle R. CHILD naevus is not ilven. *J Med Genet.* 1991; 28: 214.
- Happle R, Effendy I, Megahed M, Orlow SJ, Kuster W. CHILD syndrome in a boy. *Am J Med Genet.* 1996; 62: 192-4.
- Happle R. Epidermal nevus syndromes. *Semin Dermatol.* 1995; 14: 111-21.
- Wettke-Schafer R, Kantner G. X-linked dominant inherited diseases with lethality in hemizygous males. *Hum Genet.* 1983; 64: 1-23.
- Herman GE. Disorders of cholesterol biosynthesis: prototypic metabolic malformation syndromes. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 75-88.
- Emani S, Rizzo WB, Hanley KP, Taylor JM, Goldyne ME, Williams ML. Peroxisomal abnormality in fibroblasts from involved shin of CHILD syndrome: Case study and review of peroxisomal disorders in relation to skin disease. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1213-22.
- 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.
- Konig A, Happle R, Bornholdt D, Engel H, Grzeschik KH. Mutations in the NSDHL gene, encoding a 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, cause Child syndrome. *Am J Med Genet.* 2000; 90: 339-46.
- Konig A, Happle R, Fink-Puches R, Soyer HP, Bornholdt D, Engel H, et al. A novel missense

- mutation of NSDHL in an unusual case of CHILD syndrome showing bilateral, almost symmetric involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 594-6.
11. Happle R. Ptycotropism as a cutaneous feature of the Child syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23: 763-6.
12. Hebert AA, Esterly NB, Holbrook KA, Hall JC. The CHILD syndrome: histologic and ultrastructural

- studies. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 503-9.
13. Falek A, Heath CW, Ebbin AJ, McLean WR. Unilateral limb and skin deformities with congenital heart disease in two siblings: A lethal syndrome. *J Pediatr.* 1968; 73: 910-3.
14. Happle R. Mosaicism in human skin: Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol.* 1993; 129: 1460-70.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

Juliana Marcondes Macéa

Médica Dermatologista e Colaboradora do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP - São Paulo (SP), Brasil.

Zilda Najjar Prado de Oliveira

Professora Doutora do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. Chefe do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP - São Paulo (SP), Brasil.

Maria Cecília da Mata Rivitti Machado

Médica Dermatologista e Assistente do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP - São Paulo (SP), Brasil.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Juliana Marcondes Macéa
Av. Angélica 916 - cj 708 - Higienópolis
São Paulo - SP - 01228-000
Tel.: (11) 3251-4069
Fax: (11) 3666-0610
E-mail: julianamacea@dermatologista.net