

Síndrome urofacial de Ochoa: reconheça o sorriso peculiar e evite complicações urológicas e renais graves

The Ochoa urofacial syndrome: recognize the peculiar smile and avoid severe urological and renal complications

Atila Victal Rondon¹, Bruno Leslie¹, José Murillo Bastos Netto², Ricardo Garcia de Freitas¹, Valdemar Ortiz¹, Antonio Macedo Junior¹

RESUMO

A síndrome de Ochoa é rara, e seus principais problemas clínicos são frequentemente não reconhecidos. Descrevem-se aqui características faciais de seis pacientes para auxiliar profissionais de saúde a reconhecer o sorriso invertido que eles apresentam e encaminhá-los para o tratamento adequado. Os prontuários médicos foram revisados e a condição urológica dos pacientes foi reavaliada clinicamente. A média de idade na última avaliação foi de 15,5 anos, variando de 12 a 32 anos. O seguimento médio foi de 35 meses (12 a 60). Os sintomas iniciais foram infecções do trato urinário em quatro pacientes (67%) associadas com enurese e incontinência urinária em três deles (50%). Um paciente apresentou infecções do trato urinário isoladamente e dois apresentaram sintomas do trato urinário inferior, porém sem infecções. O tratamento inicial consistiu em cateterismo intermitente limpo, com anticolinérgicos em todos os pacientes. Reconstrução urinária foi realizada em quatro pacientes (67%) por meio de ampliação vesical. Dois pacientes apresentaram doença renal em estágio terminal no seguimento, um recebeu transplante renal e outro manteve-se em lista de espera para transplante renal. Consanguinidade familiar esteve presente em apenas um caso. Essa condição significativa é rara, porém deve ser reconhecida por pediatras, nefrologistas e urologistas, a fim de instituir tratamento urológico agressivo precoce.

Descritores: Doenças urológicas/genética; Enurese; Incontinência urinária; Sintomas do trato urinário inferior; Bexiga urinária neurogênica; Relatos de Casos

ABSTRACT

Ochoa syndrome is rare and its major clinical problems frequently unrecognized. We describe facial characteristics of six patients to help health professional recognize the inverted smile that these patients present and refer them to proper treatment. Patients' medical records

were reviewed and patients' urological status clinically reassessed. At last evaluation patients' mean age was 15.5 years, and age ranged from 12 to 32 years. Mean follow-up was 35 months (12 to 60). Initial symptoms were urinary tract infections in four patients (67%) associated with enuresis and incontinence in three of them (50%). One patient had only urinary tract infection and two lower urinary tract symptoms without infections. Initial treatment consisted of clean intermittent catheterization with anticholinergics for all patients. Four patients (67%) were submitted to bladder augmentation. Two patients had end-stage renal disease during follow-up, one received kidney transplantation and one patient remained on the waiting list for a renal transplantation. Familial consanguinity was present in only one case. This significant condition is rare, but it must be recognized by pediatricians, nephrologists and urologists in order to institute early aggressive urological treatment.

Keywords: Urologic diseases/genetics; Enuresis; Urinary incontinence; Lower urinary tract symptoms; Urinary bladder, neurogenic; Case reports

INTRODUÇÃO

A síndrome de Ochoa⁽¹⁾ é uma condição rara caracterizada pela uropatia obstrutiva funcional e por anormalidades faciais incomuns, com padrão de herança autossômica recessiva. Essa síndrome resulta em deterioração do trato urinário superior e em eventual insuficiência renal, se não diagnosticada precocemente.^(2,3) A síndrome de Ochoa é também conhecida como síndrome urofacial e afeta ambos os sexos, porém ocorre com maior frequência quando os pais são consanguíneos.⁽⁴⁾ Relata-se retrospectivamente experiência com seis pa-

¹ Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Autor correspondente: Atila Victal Rondon – Rua Maestro Cardim, 560, conjunto 215 - Bela Vista – CEP: 01323-001 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 3287-0639 – E-mail: atilarondon@hotmail.com

Data de submissão: 30/9/2013 – Data de aceite: 30/12/2013

DOI: 10.1590/S1679-45082015RC2990

cientes encaminhados a nossa instituição. O exame físico revelou expressão facial peculiar em todos os pacientes (Figuras 1 e 2) e anormalidade da mímica facial na tentativa de sorrir, no momento em que os sintomas iniciam.



Figura 1. Imagens dos pacientes 1, 2 e 3, mostrando expressão facial incomum de careta quando na tentativa de sorrir. Note que, nas imagens superiores, os pacientes estão com expressão facial neutra, enquanto nas imagens inferiores foram solicitados a sorrir



Figura 2. Imagens de expressão facial dos pacientes 4, 5 e 6, mostrando expressão peculiar. As imagens superiores mostram expressão facial neutra, enquanto as imagens inferiores quando foram solicitados a sorrir

RELATO DE CASO

Paciente 1, de 15 anos, sexo feminino, apresentava frequentes infecções do trato urinário (ITUs) desde os 12 anos de idade (Figura 1). Além disso, não possuía histórico de outros sintomas no trato urinário e nem sinais

de disrafismo espinhal oculto. A radiografia da região lombossacral era normal; a ultrassonografia revelou hidronefrose bilateral; o exame urodinâmico mostrou resíduo miccional elevado e ácido mercaptosuccinico (DMSA); o renograma apresentou cicatrizes renais bilaterais graves. O tratamento inicial consistiu em cateterização intermitente limpa (CIL) e no uso de anticolinérgicos. Apesar de a paciente não apresentar outra ITU após o tratamento, uma piora na função renal foi notada durante seguimento e, no momento deste estudo, ela se preparava para transplante renal.

A tabela 1 resume as informações clínicas de todos os pacientes.

O paciente 2, de 32 anos, sexo masculino, tinha histórico de ITUs recorrentes na infância (Figura 1). Foi realizada investigação do trato urinário enquanto o paciente foi assistido em outro centro, que mostrou micção disfuncional e diagnóstico inicial de bexiga não neurogênica. Apesar da conduta inicial, o paciente foi submetido a ureterostomia bilateral aos 4 anos de idade, que o manteve sem infecção com sucesso. Aos 9 anos de idade, as ureterostomias foram fechadas e a CIL foi iniciada, porém foi necessário o aumento da bexiga utilizando o cólon transversal.

O histórico familiar do paciente 2 foi negativo para síndrome de Ochoa, e seus pais não eram consanguíneos. Aos 32 anos, o paciente continuava em terapia com anticolinérgicos e CIL a cada 4 horas, o que o mantém livre de infecção. Além disso, ele não possuía cicatrizes no trato urinário superior, apesar do histórico de ITUs.

Os pacientes 3 e 4 eram irmãos, com 16 e 13 anos, respectivamente. Seus pais não eram consanguíneos e não possuíam histórico anterior de síndrome urofacial na família. Paciente 3 de 16 anos, do sexo masculino, foi encaminhado a nossa clínica devido a ITUs recorrentes, micção disfuncional, incontinência urinária pela manhã, enurese e urgência (Figura 1). Os resultados da ultrassonografia revelaram hidronefrose esquerda, bexiga trabeculada e divertículo. O exame urodinâmico mostrou bexiga com baixa complacência, volume residual pós-miccional (RPM) e volume miccional elevados, e dissinergia detrusor-esfincteriana. O paciente apresentava bexiga trabeculada com pequena capacidade e refluxo vesicoureteral (RVU) de alto grau em cisturografia miccional (CUGM). A conduta inicial foi CIL e oxibutinina. Devido aos efeitos colaterais anticolinérgicos, a tolterodina foi introduzida com sucesso parcial. O intervalo de continência foi de apenas 1 hora e 30 minutos. Subsequentemente, o paciente foi submetido ao aumento da bexiga com alça ileal, e a CIL foi mantida a cada 5 horas sem extravasamento.

Tabela 1. Características de seis pacientes

Paciente	Seguimento (meses)	Idade no tratamento inicial (anos)	Idade no momento do estudo (anos)	Gênero	Pais consanguíneos	Sintomas iniciais	Lesão renal	ITU	Cirurgia
1	12	14	15	F	Primos	ITU	Sim	Sim	Espera por transplante renal
2	24	4	32	M	Não	ITU	Não	Sim	Ureterostomia bilateral Aumento da bexiga
3	60	11	16	M	Não	ITU Incontinência Enurese Urgência	Não	Sim	Aumento da bexiga
4	60	8	13	F	Não	Urgência Enurese	Não	Não	
5	32	9	12	M	Não	ITU Incontinência	Rim esquerdo	Sim	Nefrectomia esquerda + aumento da bexiga
6	24	7	16	M	Não	Incontinência Enurese	Rim Sim	Não	Mitrofanoff Aumento da bexiga Transplante renal

F: feminino; ITU: infecção do trato urinário; M: masculino.

Paciente 4, de 13 anos (Figura 2), sexo feminino, apresentava urgência e enurese, mas com ausência de episódios de ITU. Os resultados da ultrassonografia demonstraram trato urinário normal; CUGM não mostrou refluxo, bexiga normal com grande capacidade e volume RPM de 80mL. Além disso, o exame urodinâmico mostrou bexiga com baixa complacência, atividade excessiva do detrusor e micção disfuncional com dissinergia do esfíncter.

Para essa paciente, foi proposta conduta prévia para evitar deterioração do trato urinário superior. Ela realizou CIL com sucesso e terapia com anticolinérgicos. A paciente permaneceu bem adaptada à CIL, apresentando intervalo de continência de 6 horas e com trato urinário superior preservado.

Paciente 5, de 12 anos, sexo masculino, apresentava incontinência urinária durante o dia, ITUs recorrentes, dor lombar e episódios de retenção urinária (Figura 2). Em exame físico não foram encontrados sinais de disrafismo espinhal oculto. A ultrassonografia revelou sinais de ureterohidronefrose esquerda e bexiga apresentando parede espessa. Além disso, o paciente possuía bexiga trabeculada com divertículo e RVU à esquerda de alto grau encontrada em CUGM. O exame urodinâmico mostrou bexiga com baixa complacência, dissinergia detrusor-esfíncteriana e volume de RPM elevado. DMSA mostrou cicatrização grave no rim esquerdo.

A abordagem inicial consistiu de CIL e anticolinérgicos, porém, devido ao desconforto durante CIL uretral, a adesão ao tratamento foi comprometida. O paciente teve febre devido às ITUs e piora da função do rim esquerdo. Além disso, realizou nefrectomia esquer-

da e apresentou aumento da bexiga com alça ileal; CIL continuou a cada 4 horas, sem que fosse observado extravasamento. O rim esquerdo desse paciente estava preservado.

O paciente 6, de 16 anos de idade (Figura 2), possuía 7 irmãos sadios. O histórico de ITU recorrente e micção disfuncional foi notado com volume de RPM elevado. O exame urodinâmico mostrou bexiga com baixa complacência, volume de RPM elevado e dissinergia detrusor-esfíncteriana. O paciente foi acompanhado em outro centro e realizou apendicovesicostomia aos 7 anos de idade. CIL e terapia com anticolinérgico foram administradas, reduzindo, assim, os episódios de ITUs.

Após 6 anos, o paciente teve hipertensão e foi encaminhado a clínica de nefrologia para avaliação. Ele também teve insuficiência renal moderada com resposta inadequada a drogas anti-hipertensivas. Os resultados da ultrassonografia revelaram ureterohidronefrose bilateral, espessamento da parede da bexiga e rim esquerdo reduzido. CUGM mostrou RVU e bexiga trabeculada e reduzida. O DMSA mostrou cicatrização renal bilateral com lesão no rim direito. O paciente realizou aumento da bexiga com alça ileal e foi mantido em CIL. Após 3 anos de seguimento, apresentou lesão renal grave e foi submetido a transplante renal de doador cadáver. Além disso, realizou aumento da bexiga com alça ileal e foi mantido em CIL.

DISCUSSÃO

Bernaro Ochoa descreveu um grupo de crianças com sintomas de bexiga neurogênica (enurese, incontinên-

cia, ITUs, constipação, bexiga trabeculada e RVU), porém sem condição neurológica aparente e nem anormalidades de obstrução mecânica que poderiam justificar o achado urológico.⁽¹⁾

Esses casos seriam classificados como bexiga não neurogênica como descrito anteriormente por Hinman,⁽⁵⁾ no caso de ausência de achado peculiar na expressão facial desses pacientes. Ochoa notou que as crianças que participaram no estudo mostraram uma inversão patognomônica da expressão facial, tal como careta ou choro, quando tentavam sorrir. Por esse motivo, o nome “síndrome orofacial” foi proposto.

Estudos recentes têm localizado o gene defeituoso para síndrome urofacial na região no cromossomo 10q23-q24, com evidência de mutações na Heparanase 2 (HPSE2); o gene que seria responsável por essa síndrome.⁽⁶⁻⁹⁾ Apesar de a função biológica exata ainda não estar estabelecida, a perda completa da função do HPSE2 em pacientes com síndrome urofacial sugere que pode implicar na gênese da síndrome.⁽⁶⁾ O gene parece ser transmitido em padrão de herança autossômica recessiva.

Nas protuberâncias superiores do mesencéfalo estão localizados os centros de choro e riso, muito próximos do centro da micção. Portanto, essa proximidade pode explicar como a lesão neurológica pode afetar ambas as regiões simultaneamente,⁽⁴⁾ mas essa teoria ainda não foi comprovada. Muitos desses pacientes não são diagnosticados, além da falta de resultados e tratamento apropriados na lesão do trato urinário superior e insuficiência renal.⁽³⁾

O diagnóstico precoce é essencial para atingir um melhor prognóstico. Tratamento urológico agressivo é necessário para melhorar o esvaziamento da bexiga

e evitar infecções. As suspeitas devem ser levantadas quando observada a combinação entre problemas urológicos e a expressão facial invertida quando da tentativa de sorrir.⁽¹⁰⁾

Essa experiência justifica a necessidade de informar e educar profissionais de saúde em relação a essa síndrome. A imagem do sorriso dos pacientes é autoexplicativa. Pediatras, nefrologistas e urologistas devem conhecer o relacionamento entre sintomas miccionais e sinal facial peculiar.

REFERÊNCIAS

- Ochoa B, Gorlin RJ. Urofacial (ochoa) syndrome. *Am J Med Genet.* 1987; 27(3):661-7.
- Aydogdu O, Burgu B, Demirel F, Soygur T, Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, et al. Ochoa syndrome: a spectrum of urofacial syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010;169(4):431-5.
- Nicanor FA, Cook A, Pippi-Salle JL. Early diagnosis of the urofacial syndrome is essential to prevent irreversible renal failure. *Int Braz J Urol.* 2005;31(5):477-81.
- Ochoa B. Can a congenital dysfunctional bladder be diagnosed from a smile? The Ochoa syndrome updated. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(1):6-12. Review.
- Hinman F Jr. Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome)--15 years later. *J Urol.* 1986;136(4):769-77.
- Pang J, Zhang S, Yang P, Hawkins-Lee B, Zhong J, Zhang Y, et al. Loss-of-function mutations in HPSE2 cause the autosomal recessive urofacial syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;86(6):957-62. Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2010;87(1):161. Fischer, Richard B [added].
- Mahmood S, Beetz C, Tahir MM, Imran M, Mumtaz R, Bassmann I, et al. First HPSE2 missense mutation in urofacial syndrome. *Clin Genet.* 2012;81(1):88-92.
- Daly SB, Urquhart JE, Hilton E, McKenzie EA, Kammerer RA, Lewis M, et al. Mutations in HPSE2 cause urofacial syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;86(6):963-9. Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2010;87(2):309.
- Al Badr W, Al Bader S, Otto E, Hildebrandt F, Ackley T, Peng W, et al. Exome capture and massively parallel sequencing identifies a novel HPSE2 mutation in a Saudi Arabian child with Ochoa (urofacial) syndrome. *J Pediatr Urol.* 2011;7(5):569-73.
- Derbent M, Melek E, Arman A, Uçkan S, Baskin E. Urofacial (ochoa) syndrome: can a facial gestalt represent severe voiding dysfunction? *Ren Fail.* 2009;31(7):589-92.