

## Síndrome de Cockayne: relato de dois casos

*Cockayne's syndrome: report of two cases*

Catarina Resende<sup>1,5</sup>, Susana Loureiro<sup>2,5</sup>, Elisa Cardoso<sup>2,5</sup>, Sofia Fonseca<sup>3,5</sup>,  
Joaquim Sá<sup>4</sup>, Fátima Simões<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Médico Residente em Pediatria.

<sup>2</sup> Médico Assistente Hospitalar de Pediatria.

<sup>3</sup> Professora da Clínica de Desenvolvimento.

<sup>4</sup> Clínica de Genética Médica do Hospital Pediátrico de Coimbra, Portugal.

<sup>5</sup> Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal.

---

### RESUMO

**Objetivos:** Relatar casos de síndrome de Cockayne em dois irmãos, descrevendo a apresentação e a evolução clínica.

**Descrição dos casos:** Apresentam-se os casos de dois irmãos, uma menina de 8 anos e um menino de 13 anos, ambos com deficiência global do desenvolvimento, microcefalia, nanismo e *facies* peculiar (face triangular, microftalmia, microstomia e micrognatia). No seguimento, surgiram novos problemas, como surdez neurosensorial, hipermetropia e fotossensibilidade. Pela clínica foi sugerida a hipótese de síndrome de Cockayne, que foi confirmada por teste genético molecular.

**Conclusões:** A síndrome de Cockayne é um distúrbio raro (1/100.000), autossômico recessivo. Seu diagnóstico pode ser moroso, pois os sinais e sintomas vão surgindo progressiva e lentamente. A conjugação dos critérios de diagnóstico pode levar anos, sendo de extrema importância a suspeição clínica.

**DESCRIPTORIOS:** SÍNDROME DE COCKAYNE; TESTES GENÉTICOS; DEFICIÊNCIAS DO DESENVOLVIMENTO; NANISMO; FACIES.

### ABSTRACT

**Aims:** To report cases of Cockayne syndrome in two siblings, describing the clinical presentation and evolution.

**Case description:** We describe the cases of two siblings, an 8 years old girl and a 13 years old boy, both with global developmental disability, microcephaly, dwarfism and peculiar *facies* (triangular face, microphthalmia, microstomia and micrognathia). New problems emerged during follow-up: sensorineural hearing loss, hypermetropia and photosensitivity. Clinical features suggested Cockayne syndrome, which was confirmed by molecular genetic testing.

**Conclusions:** Cockayne's syndrome is a rare (1/100,000), recessive autosomal disorder. Its diagnosis may be delayed because the signs and symptoms arise gradually and slowly. Obtaining the diagnostic criteria can take years and clinical suspicion is extremely important.

**KEY WORDS:** COCKAYNE SYNDROME; GENETIC TESTING; DEVELOPMENTAL DISABILITIES; DWARFISM; FACIES.

---

Recebido em 25/05/12. Aceito em 11/10/12.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

CATARINA RESENDE  
Travessa da Ribeira  
4690-048, Cinfães, Portugal  
Telefone: +351936677566  
E-mail: resende\_cat@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Cockayne (SC) é um distúrbio raro, autossômico recessivo, que afeta cerca 1/100.000 nascidos vivos.<sup>1-3</sup> Foi descrita pela primeira vez em 1936 por Cockayne e até 1992 existiam cerca de 140 casos relatados na literatura.<sup>1-4</sup>

A SC está associada a mutações em dois genes, o ERCC6 (*Excision-Repair Cross-Complementing*) (75%) localizado em 5q11, e o ERCC8 (25%) localizado em 10q11, originando a SC tipo A e B, respetivamente.<sup>4,5</sup> Essas mutações causam defeito no mecanismo de reparação do DNA danificado.<sup>3,4,6,7</sup>

As manifestações clínicas da síndrome incluem atraso de crescimento com nanismo caquético, aparência senil prematura, perda de tecido adiposo, atraso psicomotor, microcefalia, anomalias oculares, surdez, fotossensibilidade cutânea e anormalidades esqueléticas, com graus variáveis de progressão. Os doentes afetados apresentam um *facies* peculiar com ossos faciais proeminentes, microftalmia e olhos encovados, micrognatia e nariz fino.<sup>1,3-5,7-9</sup> As manifestações possíveis da SC estão sintetizadas no Quadro 1.<sup>1,2</sup>

O quadro clínico da SC pode ser descrito em três espectros de apresentação: a SC tipo I, a SC tipo II, a SC tipo III e a SC-xeroderma pigmentoso. A SC tipo I (clássica) caracteriza-se por um adequado crescimento pré-natal. O peso, altura e perímetro cefálico ao nascimento são normais. O início das alterações no crescimento e desenvolvimento ocorre nos primeiros dois anos. Verifica-se uma deterioração progressiva das funções do sistema nervoso central e periférico, conduzindo a uma severa incapacidade. A morte dos indivíduos afetados ocorre na primeira ou segunda década de vida, com uma sobrevivência média 12 anos. Na SC tipo II (início precoce) as anormalidades são reconhecidas logo ao nascimento, as crianças apresentam baixo peso ao nascer, com pouco ou nenhum desenvolvimento neurológico pós natal e morte por volta dos 7 anos. Na SC tipo III (início tardio/leve/atípica) o desenvolvimento e crescimento são inicialmente normais, tendo a doença um início mais tardio e as características permanecendo mal definidas. A SC-xeroderma pigmentoso inclui sardas e tumores cutâneos precoces típicos do xeroderma pigmentoso, associadas a algumas características de SC, como atraso de desenvolvimento, espasticidade, baixa estatura e hipogonadismo.<sup>3,4</sup>

O diagnóstico de SC é estabelecido não só através dos dados clínicos, como também pelo fenótipo celular com ensaios de reparação do DNA em fibroblastos cutâneos e pelo estudo molecular dos genes ERCC6 e

**Quadro 1.** Manifestações clínicas possíveis na síndrome de Cockayne (Neilan<sup>2</sup>).

<p><b>Manifestações Neurológicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atraso de desenvolvimento neuropsíquico e cognitivo com deterioração progressiva das funções</li> <li>• Alteração da motricidade: fraqueza, atrofia muscular, movimentos anormais (tremor, mioclonias), distúrbios do tônus (predominando hipertonia, mas pode haver hipotonia), alterações dos reflexos, alteração da função cerebelosa, parestesias, plegias</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Cefaleia</li> </ul>
<p><b>Manifestações Oftalmológicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataratas</li> <li>• Estrabismo</li> <li>• Hipermetropia</li> <li>• Microftalmia</li> <li>• Retinopatia pigmentosa</li> <li>• Infiltrados corneanos com opacidades ou queratopatia em banda</li> <li>• Atrofia ou hipoplasia óptica</li> <li>• Microcórnea</li> <li>• Coriorretinite</li> <li>• Presbiopia</li> <li>• Nistagmo</li> <li>• Pupilas mióticas</li> <li>• Vasos retinianos estreitos</li> <li>• Úlcera de córnea</li> <li>• Hipoplasia da íris</li> <li>• Dacrocistite crônica</li> <li>• Diminuição da produção de lágrimas</li> </ul>
<p><b>Manifestações Otorrinológicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surdez neurossensorial</li> <li>• Amígdalas hipertróficas ou hiperplásicas</li> <li>• Atrofia da mucosa nasal</li> <li>• Fenda palatina</li> </ul>
<p><b>Manifestações Dentárias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáries e má oclusão</li> <li>• Atraso da erupção</li> <li>• Dentes hipoplásicos ou ausentes</li> <li>• Macrodonτία dos incisivos centrais</li> </ul>
<p><b>Outras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição do tecido adiposo subcutâneo</li> <li>• Fotossensibilidade</li> <li>• Pele e cabelos secos</li> <li>• Hepatoesplenomegalia</li> <li>• Alteração das funções hepática e renal</li> <li>• Maturação sexual ausente/atrasada e infertilidade</li> <li>• Micropênis</li> <li>• Criptorquidia</li> <li>• Anormalidades esqueléticas – membros desproporcionalmente longos, mãos e pés grandes; contraturas em flexão</li> <li>• Hipertensão arterial</li> </ul>

ERCC8.<sup>6,7</sup> A abordagem desses pacientes engloba uma avaliação multidisciplinar, baseando-se o tratamento na tentativa de retardar a progressão da incapacidade.<sup>3</sup>

O objetivo deste artigo é relatar casos de SC em dois irmãos com deficiência global do desenvolvimento. O estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos da declaração de Helsínki e os responsáveis legais dos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e a autorização para uso das imagens.

## RELATO DOS CASOS

### Caso 1

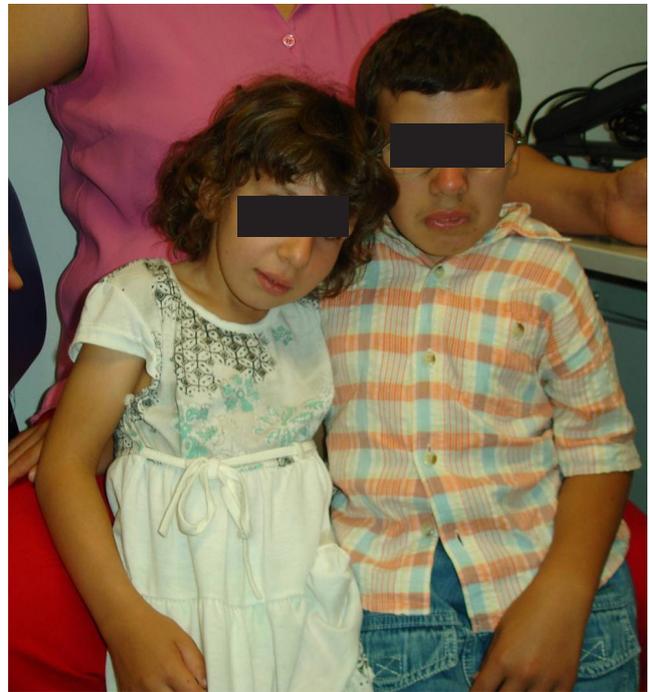
Um menino, com 13 anos por ocasião deste estudo, foi referenciado à clínica Centro Hospitalar Tondela-Viseu aos 26 meses por deficiência global do desenvolvimento. Terceiro filho de pais saudáveis não consanguíneos, teve parto hospitalar às 34 semanas, com índice de Apgar 9/10 e peso ao nascer de 2.490g. Ficou internado no período neonatal por hipoglicemia. Os marcos do desenvolvimento foram adquiridos tardiamente: controle cefálico aos 5 meses, sentar sem apoio aos 10 meses e marcha instável com apoio aos 19 meses.

Com 26 meses apresentava pouca interação social e não falava nenhuma palavra. Apresentava atraso no crescimento e microcefalia desde os 10 meses de idade (peso, altura e perímetro cefálico abaixo do percentil 5). Nessa ocasião, a radiografia de crânio sugeria craniossinostose, posteriormente descartada pela ressonância magnética cranioencefálica, que não mostrou alterações. Foram realizados cariótipo, cromatografia dos aminoácidos plasmáticos/urinários e dos ácidos orgânicos urinários, e dosagem de lactato e amônia, que se revelaram normais.

O perfil de desenvolvimento com a aplicação da Escala de Growing Skills II aos 34 meses explicitou atraso de desenvolvimento em todas as áreas: cognição, audição e linguagem correspondentes aos 13 meses, manipulação fina aos 18 meses, locomoção e interação social aos 24 meses e visão aos 30 meses. O paciente foi orientado para a Medicina Física e de Reabilitação e iniciou intervenção precoce.

Aos 2 anos de idade teve hepatite por citomegalovírus, tendo mantido sempre transaminases elevadas. Foi posteriormente detectada surdez neurosensorial profunda bilateral, tendo colocado próteses auditivas. Aos 6 anos foi diagnosticado estrabismo, hipermetropia e cataratas bilaterais, corrigidas cirurgicamente aos 12 anos. Destacam-se ainda antecedentes de cifose dorsal e contratatura do músculo tríceps sural com encurtamento do tendão de Aquiles. Durante a infância, o paciente foi submetido a tenectomia bilateral e orquidopexia bilateral.

O paciente evoluiu com má progressão ponderal, baixa estatura e *facies* peculiar: face triangular, microftalmia e olhos fundos, boca pequena, macrodontia dos incisivos, pavilhões auriculares grandes, micrognatia, ossos faciais proeminentes, dermatite nasal por fotossensibilidade e cáries dentárias (Figura 1). Foi orientado para a Clínica de Doenças Metabólicas e Genética, onde repetiu estudo metabólico que se revelou normal.



**Figura 1.** Crianças do caso 1 (direita) e 2 (esquerda) aos 13 e 8 anos, respetivamente.

Após a conjugação de todos estes problemas, foi levantada pela equipe multidisciplinar a hipótese de SC. Teste genético molecular revelou presença de duas mutações inativadoras do *splicing* em heterozigotia composta no gene ERCC6 (Alelo 1: DNA genômico G/A int7spl.donor; cDNA ins83; proteína Q228fs+X; Alelo 2: DNA genômico G/A int7spl.acc; cDNA del 9nt; proteína del207-209). Confirma-se o diagnóstico de SC tipo A.

Atualmente o paciente apresenta perturbação da motricidade grosseira, da visuomotricidade, da percepção e da comunicação, com vocabulário muito limitado e pouco compreensível.

### Caso 2

Uma menina, com 8 anos por ocasião deste estudo, foi referenciada à clínica Centro Hospitalar Tondela-Viseu aos 13 meses, por deficiência global do desenvolvimento a pedido da clínica de Neonatologia, onde era seguida por risco biológico (irmã do caso 1). Nascida de parto eutócico, às 34 semanas, com índice de Apgar 9/10 e peso 3.400g.

Constatada microcefalia desde os 7 meses de idade com cruzamento de percentis do perímetro cefálico (entre percentis 25 e 5). Efetuou radiografia de crânio que não revelou sinais de craniossinostose. Apresentava atraso motor e hipertonia dos membros

inferiores e facies peculiar, com face triangular, microftalmia, microstomia e pavilhões auriculares grandes. O cariótipo, a cromatografia dos aminoácidos plasmáticos/urinários e dos ácidos orgânicos urinários, assim como a ressonância magnética cranioencefálica, não revelaram alterações. Foi orientada para a Medicina Física e de Reabilitação e iniciou intervenção precoce.

Aos 2 anos foi diagnosticada surdez neurosensorial bilateral, estrabismo e hipermetropia. Foi submetida a tenectomia aos 4 anos por contratura do músculo tríceps sural com encurtamento do tendão de Aquiles e pé equino. Durante o seguimento, constatou-se má progressão ponderal e quadro clínico semelhante ao do irmão, pelo que foi orientada para a Genética.

Após o diagnóstico de SC no irmão, realizou-se teste genético molecular dirigido, que confirmou o diagnóstico de SC tipo A, com a presença de duas mutações inativadoras do *splicing* em heterozigotia composta, idênticas à do irmão (Alelo 1: DNA genômico G/A int7spl.donor; cDNA ins83; proteína Q228fs+X; Alelo 2: DNA genômico G/A int7spl.acc; cDNA del 9nt; proteína del207-209).

Atualmente a paciente apresenta dificuldades acentuadas da atividade motora, com espasticidade e necessidade de injeção de toxina botulínica periódica. A avaliação do desenvolvimento mental através da escala de Ruth Griffiths revela uma idade cronológica de 84 meses, muito superior à idade mental de 36 meses, com um quociente de desenvolvimento geral (QD) de 42 (locomoção 45, pessoal/social 66, audição/linguagem 28, visuomotricidade 42, cognição não verbal 42 e cognição verbal 30).

## DISCUSSÃO

Nessas crianças, a conjugação dos sinais clínicos que foram surgindo ao longo dos anos, associados ao estudo genético molecular, permitiu-nos estabelecer o diagnóstico de SC tipo A. Em relação ao diagnóstico clínico, apenas existem critérios formais para a SC tipo I (Quadro 2): presença de ambos os critérios maiores e de três critérios menores.<sup>3,4,8</sup> Nos casos descritos observamos ambos os critérios maiores e alguns dos critérios menores: nanismo caquético, cataratas, cáries dentárias e perturbação da audição neurosensorial.

A fotossensibilidade foi descrita apenas no rapaz (caso clínico 1) e de forma pouco exuberante. Este apresenta também alterações hepáticas que têm sido associadas à SC, embora tenha havido uma infecção por citomegalovírus que poderia explicar o achado. Os doentes afetados têm uma sobrevida média de 12 anos; este paciente, atualmente com 13 anos, tem

apresentado deterioração progressiva do estado geral, com evolução gradual da doença de base. No último ano necessitou várias hospitalizações por complicações agudas, nomeadamente por hepatite com colestase e intercorrências infecciosas.

### Quadro 2. Critérios de diagnóstico clínico da síndrome de Cockayne tipo I (Neilan<sup>2</sup>).

<p><b>Critérios Maiores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atraso de crescimento pós-natal (peso, estatura e perímetro cefálico abaixo do percentil 25 aos 2 anos)</li> <li>• Disfunção neurológica progressiva manifestada como atraso precoce do desenvolvimento seguido de deterioração comportamental e intelectual progressiva</li> </ul>
<p><b>Critérios Menores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotossensibilidade cutânea, com ou sem pele e cabelos finos, secos e quebradiços (cerca de 75%)</li> <li>• Neuropatia periférica desmielinizante diagnosticada por eletromiografia, testes de condução nervosa e biópsia do nervo</li> <li>• Retinopatia pigmentosa (cerca de 55%) e/ou cataratas (cerca de 35%)</li> <li>• Perda de audição neurosensorial (cerca de 60%)</li> <li>• Cáries dentárias (cerca de 86%)</li> <li>• Aparência física característica – Nanismo caquético, pele e cabelos finos, olhos encovados, postura curvada (cifose)</li> <li>• Alterações radiológicas características de epífises escleróticas, anormalidades vertebrais e pélvicas, craniossinostose</li> </ul>

O tratamento não é curativo, mas sim de suporte, visando melhorar a qualidade de vida das crianças, aliviando os sinais e sintomas e tratando as possíveis complicações. Devem ser desenvolvidos esforços no sentido de retardar a progressão da incapacidade.<sup>10,11</sup> Sendo uma doença multissistêmica e com grande impacto na qualidade de vida,<sup>12</sup> é de extrema importância o apoio psicossocial ao doente e à família/cuidadores. As crianças aqui relatadas mantêm acompanhamento multidisciplinar regular.

Tratando-se de um distúrbio autossômico recessivo, os pais são heterozigóticos assintomáticos e os filhos têm uma probabilidade de 25% de nascerem afetados.<sup>2</sup> Para os casais com descendência com a doença deve ser oferecido aconselhamento genético e está indicado diagnóstico pré-natal molecular orientado ou diagnóstico genético pré-implantação.<sup>2-4</sup>

Estudo molecular dos pais mostrou heterozigotia das mutações familiares no gene ERCC6 (mãe: DNA genômico G/A int7spl.donor; cDNA ins83nt; proteína Q228fs+X; pai: DNA genômico G/A int7spl.acc del 9nt; proteína del207-209).

Tal como constatado nestes dois casos clínicos, a obtenção do diagnóstico definitivo pode ser morosa. Os sinais e sintomas surgem de forma lenta e progressiva, pelo que a conjugação dos critérios de diagnóstico pode levar alguns anos.

## REFERÊNCIAS

1. Flannery D. Cockayne Syndrome. [Acessado em 12 de março 2012]. Disponível em: <http://www.emedicine.com>
2. Neilan EG. Cockayne Syndrome. GeneReviews. [Acessado em 12 de março 2012]. Disponível em [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1342/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1342/)
3. Frontini M, Proietti-de-Santis L. Interaction between the Cockayne syndrome B and p53 proteins: implications for aging. *Aging*. 2012;4:89-97.
4. Ghaffar TYA, Elsobky ES, Elsayed SM. Cholestasis in patients with Cockayne syndrome and suggested modified criteria for clinical diagnosis. *Orph J Rare Dis*. 2011;6:13.
5. Karam SM, Costa JC, Pires RF, et al. Cockayne Syndrome: report of a brazilian family with confirmation of impaired RNA synthesis after UV-irradiation. *Gen Mol Biol*. 2000; 23:273-5.
6. Sordo MLA, Zamora EH, Perez LAM, et al. Cockayne's Syndrome: a case report. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E236-8.
7. Pasquier L, Laugel V, Lazaro L, et al. Wide clinical variability among 13 new Cockayne syndrome cases confirmed by biochemical assays. *Arch Dis Child*. 2006; 91:178-82.
8. Calatayud MB, Urdiales JU, Delgado RM, et al. Síndrome de Cockayne: tratamiento e rehabilitación. A propósito de un caso. *Rehabilitación*. 2005;39:171-5.
9. Medeiros JS, Silva EO, Mello RJ et al. Síndrome de Cockayne em 2 irmãos. *J Pediatr (Rio J)*. 1995;71: 344-8.
10. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet*. 1992;42:68-84.
11. Tinsa F, Bellalah M, Brini I, et al. Syndrome de Cockayne à début précoce sans photosensibilité chez une fille tunisienne. *Tunis Med*. 2009;12:877-9.
12. Guardiola A, Álvares-da-Silva CR, Grisolia JRG, et al. Síndrome de Cockayne – Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:106-10.