

Síndrome de Hadju-Cheney: alterações renais em um relato de caso

Hadju-Cheney syndrome: kidney disturbs in a case report

Autores

Élida Livia Rafael Dantas¹
 Mário Lima Pontes²
 Paula Francinetti Camurça
 Castelo Branco Fernandes¹
 Erlane Marques Ribeiro³
 Elizabeth de Francesco
 Daher⁴

¹ Hospital Universitário Walter Cantídeo.

² Hospital Universitário Walter Cantídeo. Universidade Federal do Ceará.

³ Sociedade Brasileira de Genética Clínica e Sociedade Brasileira de Pediatria. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Hospital Geral César Cals. Hospital Infantil Albert Sabin.

⁴ Faculdade de Medicina da UFC. Hospital Universitário Walter Cantídeo. Hospital Geral de Fortaleza.

Data de submissão: 08/09/2012.

Data de aprovação: 08/03/2013.

Correspondência para:

Élida Livia Rafael Dantas.
 Hospital Universitário Walter Cantídeo - Universidade Federal do Ceará.
 Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60430-370.
 E-mail: elidadantas@yahoo.com.br
 Fax: 55 (85) 3366-8167.

DOI: 10.5935/0101-2800.20130026

RESUMO

A síndrome de Hadju-Cheney é uma doença genética caracterizada por dismorfismos craniofaciais e alterações ósseas responsáveis pelo fenótipo da doença. As alterações renais, como cistos renais corticais, refluxo vesico - ureteral e falência renal, são raramente relatadas, mas são incluídas como apresentações menos comuns. O diagnóstico genético ainda não está disponível e a patogênese é relacionada a mutações no gene NOTCH. Os autores relatam um caso de um homem de 26 anos; porém, com características fenotípicas de um paciente pediátrico. Ele se apresentou com síndrome nefrótica, hipertensão arterial, cistos renais corticais e insuficiência renal aguda requerendo hemodiálise. A biópsia renal evidenciou glomerulosclerose focal e segmentar e o tratamento para esse paciente foi de suporte com terapia hemodialítica. O diagnóstico da síndrome de Hadju-Cheney foi dado durante investigação do quadro renal.

Palavras-chave: hipertensão; insuficiência renal; nefropatias; proteinúria.

ABSTRACT

Hajdu-Cheney disease is characterized by craniofacial dimorphisms and skeletal changes. Renal disturbs; such as renal cortical cysts, vesico-ureteral reflux and renal failure are rarely related but it is included as a less common feature. The diagnosis is not yet available and the pathogenesis it is related with mutations in the NOTCH gene. The authors report a case of a 26-years-old boy; but with phenotypic characteristics of a pediatric patient. He presented nephrotic syndrome, hypertension, renal cortical cysts, nephrotic range proteinuria and acute renal failure requiring hemodialysis. The renal tissue showed global and segmental glomerulosclerosis and the treatment to this patient it was supporting with hemodialysis. The diagnosis of Hadju-Cheney disease was given during investigation of renal function.

Keywords: hypertension; nephrology; proteinuria; renal insufficiency.

INTRODUÇÃO

Hajdu-Cheney é uma síndrome rara caracterizada por dismorfismo craniofacial e alterações esqueléticas. A associação da síndrome com doença renal é rara. Este relato discute o caso de um garoto de 26 anos de idade, com doença Hadju-Cheney, que também apresentava hipertensão, cistos renais e síndrome nefrótica, que evoluiu para insuficiência renal.

RELATO DO CASO

Um menino de 26 anos de idade, de uma pequena cidade no Ceará, Brasil, chegou a nós com edema nos membros inferiores

(Figura 1). Ele nasceu de uma gravidez normal e parto normal de uma mãe saudável, e não havia parentesco entre os pais. Seus irmãos não têm o fenótipo Hadju-Cheney, mas ele tem dois primos com características físicas semelhantes. Ele sofreu retardo intra-uterino do crescimento e nasceu com pé torto congênito. Aos 9 anos de idade ele parou de andar e apresentou perceptiva flacidez muscular no membro inferior. Ele também começou a ter problemas com a visão, incluindo diminuição da acuidade visual e nistagmo, e com a sua voz, que parecia estar mais estridente. Cerca de três meses antes do nosso exame, ele apresentou um edema ascendente, progressivo e

depressivo nos membros inferiores e edema orbital, sendo esta a sua principal queixa. Ele não apresentou disúria ou dor nas costas e não tinha histórico de infecções do trato urinário.

Figura 1. Paciente com Hadju-Cheney.



Ao exame físico, o seu peso era de 19 kg (abaixo do percentil 5), altura de 90 cm (abaixo do percentil 5). Sua pressão arterial era de 140/100 mmHg. Ele estava muito magro, com um rosto pequeno e macrocefalia, olhos proeminentes, boca pequena e queixo recuado. Ele também tinha miopia severa e atrofia óptica. Seu tórax era estreito. Não notamos hepatoesplenomegalia. A forma de suas mãos era incomum, com dedos curtos e largos, e hiperkeratose palmar. O exame neurológico apresentou Babinski nos membros inferiores, flacidez muscular nos membros inferiores e hiperreflexia.

Os exames endocrinológicos à época não mostraram deficiência do hormônio do crescimento. Os exames cardiológico e urológico estavam normais. Os exames de anticorpos antinucleares e sorologias foram negativo. Os níveis de complemento estavam normais.

O exame de sangue revelou hemoglobina de 12,1 g/dl (120 g/L); 34,5% de hematócrito, leucócitos de 7,45

$\times 10^3$ mL (7,45 $\times 10^9$ L), com diferencial normal e plaquetas normais. O exame de urina mostrou uma gravidade específica de 1,011; pH de 5,5; proteínas 3 (+) e tudo o mais negativo. A proteinúria de 24 horas foi de 1,242 g/24 horas em 16,10 dl de urina, o que significa uma proteína total de 0,077 g/dL (0,77 g/L). A química do soro mostrou uréia de 71 mg/dL (25,3 mmol/L), creatinina de 1,9 mg/dL (167,96 nmol/L), e eletrólitos normais. O clearance de creatinina foi de 33 ml/min (0,55011 mL/s). O hormônio paratireoide estava normal em 55,8 pg/ml (55,8 ng/L).

Os ossos apresentavam deformidade de modelagem mas não havia evidências de raquitismo. Os ossos longos tinham osteopenia. A TC de crânio mostrou hidrocefalia e significativa dilatação do quarto ventrículo sem hipertensão. À ultrasonografia, o rim direito tinha 7,0 cm e o esquerdo 8,2 centímetros de comprimento. A região superior do rim esquerdo apresentou conteúdo cístico de contornos regulares e paredes delgadas, medindo 2,1 x 2,0 x 1,9 cm e outro cisto de imagem anecóica, de paredes finas, medindo 1,9 x 1,6 cm. O rim direito apresentou contornos regulares e alta textura ecográfica do parênquima. O exame histopatológico do tecido renal apresentou glomerulosclerose global e segmentar com depósitos hialinos intracapilares e aderências à cápsula de Bowman, cercado por podócitos hipertróficos, com alterações degenerativas; atrofia tubular multifocal com fibrose intersticial moderada e hiperplasia fibrosa discreta na íntima arterial. A imunofluorescência direta revelou: depósitos glomerulares segmentares de IgM e C3c, o que não permitiu caracterizar lesão mediada por anticorpos anti-membrana basal ou complexos imunes, em atividade. A microscopia eletrônica mostrou glomerulos com alterações ultraestruturais, notadamente aumento difuso da matriz extracelular, com oclusão de lumens capilares, alças capilares retraídas e tortuosas, com alterações degenerativas nos podócitos e retração das células pediculares, que podem estar relacionadas ao quadro de proteinúria, e ausência de depósitos anômalos.

Naquele momento do diagnóstico o paciente já precisava de hemodiálise porque apresentava congestão pulmonar. Ele teve uma boa aceitação.

DISCUSSÃO

Esta doença foi relatada pela primeira vez em 1948 por Hajdu e Kauntre como uma acroosteólise não-familiar com displasia crânio-esquelética. Mais

tarde, Cheney descreveu uma síndrome semelhante que chamou de acroosteólise.¹⁻³

É caracterizada por dismorfismo craniofacial (deformidade craniana com impressão basilar e mandíbula retraída) e alterações esqueléticas: baixa estatura, osteólise das falanges distais, osteoporose generalizada, escoliose, fratura de ossos longos, vários ossos intra-suturais e reduzida tabulação dos ossos longos. Outras características comuns são orelhas de implantação baixa, cabelo grosso e dentinogênese imperfeita. Características menos comuns incluem a hipoacusia, sindactilia, insuficiência renal, cistos renais corticais, refluxo vésico-ureteral, alterações visuais e paralisia das cordas vocais.³⁻⁹

Concluiu-se que o síndrome de Hadju-Cheney era diferente de outras formas de síndromes com acroosteólise pela presença de uma displasia esquelética generalizada e o fato de acroosteólise geralmente não estar presente no início da infância.⁹

O paciente do presente relatório tinha estatura baixa, cabelos grossos, voz estridente e síndrome nefrótica, que evoluiu para insuficiência renal com necessidade de hemodiálise. O diagnóstico patológico do tecido renal não é discutido em outros trabalhos.

Ele também apresentou deformidade craniana com hidrocefalia, que na infância se manifestou como uma hidrocefalia com hipertensão e consequências neurológicas permanentes, incluindo atrofia óptica e nistagmo.

A hidrocefalia é causada por invaginação balisar e/ou Platibasias como consequência da deformidade craniana.¹⁰

A síndrome de Hajdu-Cheney é uma doença autossômica dominante,¹¹ mas muitos casos são identificados como um ocorrência esporádica.¹² Simpson *et al.* identificaram três diferentes mutações truncadas no exon 34 do gene NOTCH 2. Uma análise mais aprofundada do exon 34 do gene NOTCH 3 identificou mais 11 mutações truncadas em 11 probandas adicionais com o transtorno. O indivíduo afetado no qual não se pode identificar uma variante NOTCH2 de alteração protéica pode ser considerado atípico.¹²

Existe evidência crescente da importância de NOTCH 2 no desenvolvimento e manutenção do esqueleto. A superativação desta via pelos alelos da

síndrome de Hadju-Cheney pode ser responsável pela perda óssea progressiva observada nesta doença. Estudos adicionais serão necessários para explorar as consequências destes alelos.¹²

O diagnóstico da síndrome de Hadju-Cheney é feito geralmente em adolescentes ou adultos.⁸ Ambos os sexos são igualmente afetados.³

Este paciente adulto, foi diagnosticado com a doença Hadju-Cheney pelo fenótipo apresentado a nós. Os exames diagnósticos de laboratório ainda não estão disponíveis.³

REFERÊNCIAS

- Hajdu N, Kauntze R. Cranio-skeletal dysplasia. *Br J Radiol* 1948;21:42-8. <http://dx.doi.org/10.1259/0007-1285-21-241-42> PMID:18918373
- Cheney WD. Acro-osteolysis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965;94:595-607. PMID:14303950
- Barakat AJ, Saba C, Rennert OM. Kidney abnormalities in Hajdu-Cheney syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:712-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s004670050196> PMID:8971886
- Elias AN, Pinals RS, Anderson HC, Gould LV, Streeten DH. Hereditary osteodysplasia with acro-osteolysis. (The Hajdu-Cheney syndrome). *Am J Med* 1978;65:627-36. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90851-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(78)90851-3)
- Rosenmann E, Penchas S, Cohen T, Aviad I. Sporadic idiopathic acroosteolysis with cranio-skeletal dysplasia, polycystic kidneys and glomerulonephritis. A case of the Hajdu-Cheney syndrome. *Pediatr Radiol* 1977;6:116-20. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00973535> PMID:896350
- Van den Houten BR, Ten Kate LP, Gerding JC. The Hajdu-Cheney syndrome. A review of the literature and report of 3 cases. *Int J Oral Surg* 1985;14:113-25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9785\(85\)80082-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9785(85)80082-X)
- Kaplan P, Ramos F, Zackai EH, Bellah RD, Kaplan BS. Cystic kidney disease in Hajdu-Cheney syndrome. *Am J Med Genet* 1995;56:25-30. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320560108> PMID:7747781
- Marik I, Kuklik M, Zemkova D, Kozłowski K. Hajdu-Cheney syndrome: report of a family and a short literature review. *Australas Radiol* 2006;50:534-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1673.2006.01616.x> PMID:17107523
- Strassburg A, Schirg E, Ehrich JH. A child with polycystic kidney disease: do we have to care about associated malformations? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1942-4. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.9.1942> PMID:11522886
- Takatani R, Someya T, Kazukawa I, Nishimura G, Minagawa M, Kohno Y. Hajdu-Cheney syndrome: infantile onset of hydrocephalus and serpentine fibulae. *Pediatr Int* 2009;51:831-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02927.x> PMID:20158625
- Brennan AM, Pauli RM. Hajdu-Cheney syndrome: evolution of phenotype and clinical problems. *Am J Med Genet* 2001;100:292-310. [http://dx.doi.org/10.1002/1096-8628\(20010515\)100:4<292::AID-AJMG1308>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/1096-8628(20010515)100:4<292::AID-AJMG1308>3.0.CO;2-4)
- Simpson MA, Irving MD, Asilmaz E, Gray MJ, Dafou D, Elmslie FV, et al. Mutations in NOTCH2 cause Hajdu-Cheney syndrome, a disorder of severe and progressive bone loss. *Nat Genet* 2011;43:303-5. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.779>