

# SÍNDROME BRACHMANN-DE LANGE

## A PROPÓSITO DE TRÊS CASOS

MAIER SZTAJNBERG \*

FERNANDO POMPEU \*\*

IVAN TEIXEIRA \*\*\*

SERGIO CARNEIRO \*\*\*\*

ISRAEL SCHULZ \*\*\*\*

SERGIO RIBEIRO \*\*\*\*

Em 1916 Brachmann, citado por Kurlander e Myer<sup>8</sup>, relatou o caso de um paciente com monodactilia simétrica associada a outras anomalias. Dezesete anos depois, Cornelia de Lange, desconhecendo aparentemente a publicação de Brachmann, relatou dois casos com as mesmas características, batizando-os de "Typus degenerativus Amstelodamensis". A partir dessas duas publicações vários trabalhos surgiram na literatura européia e norte-americana. Em nosso meio, Andrade<sup>1</sup> e Werneck & Marçallo<sup>13</sup>, reportaram dois casos de síndrome de Cornelia de Lange. Valle e col. e Toporowski e col. apresentaram, respectivamente, um caso cada um no XVII Congresso Brasileiro de Pediatria realizado em Minas Gerais (Belo Horizonte) em 1971. Em face do número reduzido de publicações, máxime no âmbito brasileiro, resolvemos trazer à luz três casos que tivemos oportunidade de estudar recentemente.

A síndrome em tela caracteriza-se principalmente pelos seguintes sinais e sintomas: retardamento mental e somático, facie típica e anomalias esqueléticas. Muitas vezes é possível identificar esses casos pelo choro. A etiologia é desconhecida. Alguns autores, como Opitz e Smith<sup>11</sup>, querem dar-lhe caráter genético, transmitida sob forma autosômica recessiva, o que é questionável.

---

Trabalho apresentado ao V Congresso Brasileiro de Neurologia e III Congresso Brasileiro de Eletrencefalografia e Neurofisiologia Clínica (São Paulo, julho de 1972):

\* Chefe de Clínica do Serviço de Neurologia da Fac. de Ciências Médicas da UEG e Chefe do setor de Neurologia do H.E. Jesus; \*\* Titular de Neurologia da Fac. de Ciências Médicas da UEG e Chefe do Serviço de Neurologia do H.E. Miguel Couto; \*\*\* Chefe de Clínica do Serviço de Neurologia do H.E. Miguel Couto; \*\*\*\* Neurologistas do H.E. Miguel Couto.

*Agradecimentos* — Desejamos agradecer ao Dr. Jayme Neves, de Niterói, que gentilmente nos enviou o 1.º caso e ao Dr. Chamorro, Residente senior do H.E. Jesus, que nos enviou o 2.º caso. Agradecemos também a colaboração dos Drs. Galzuinda Neder e Francisco da Mota Ferreira, do Serviço de Pediatria da UEG, do Prof. Gerson Karakushanski, do Departamento de Genética da UEG e do Dr. Armando Amoedo, radiologista do H.E. Jesus.

Preferimos chamá-la de síndrome Brachmann-De Lange, ao invés de síndrome de Cornelia de Lange em concordância com o trabalho de Kurlander e Myer<sup>8</sup>, para diferenciá-la de outra entidade denominada de Cornelia de Lange (Hipertrofia muscular congênita) descrita em 1934.

## OBSERVAÇÕES

CASO 1 — A.C.O.S., sexo masculino, 6 meses de idade, branco, brasileiro, examinado em 25-2-70. Contou-nos a mãe que a gestação desenvolveu-se sem infecção ou hemorragias, não tendo feito uso de drogas com possível efeito teratogênico. Fator Rh positivo. O paciente nasceu de parto normal a termo; chorou ao nascer; pesou 3.600 kg; estatura de 50 cm; perímetro cefálico 34 cm. Vinte e quatro horas após o parto sougo sem dificuldade. Nessa ocasião notou a mãe que o recém-nato tinha “fisionomia curiosa” com sobrancelhas espessas, confluindo na linha média. Com um mês de idade já acompanhava objetos com o olhar. Sustenta a cabeça atualmente e fica sentado quando apoiado. *História heredo familiar* — É o 3.º de 3 irmãos. Seu primeiro irmão faleceu com 6 meses de idade e, segundo a mãe, apresentava aspecto facial idêntico ao seu. *Exame clínico neurológico* — Implantação baixa dos cabelos e das orelhas. Sobrancelhas espessas, confluindo na linha média. Olhos antimongol, isto é, a fenda palpebral em sentido oposto ao de mongol. Nariz achatado. Narinas invertidas para cima. Distância do nariz ao lábio superior aumentada. Lábios finos (Fig. 1). Dentes aflorando com implantação normal. Abobada palatina ogival. Facies “pentagonal”. Mãos fletidas. Hernia inguino-escrotal direita. Fimose. Hirsutismo predominando nos membros superiores e região lombar. Microcefalia (perímetro cefálico: 40 cm). Movimentação normal nos 4 membros. Pés planos. Reflexos profundos normais. O paciente reage à picada de agulha, retirando o membro excitado. Pupilas isocóricas e fotoreagentes. Musculatura extrínseca íntegra. Mímica facial normal. Fundoscopia normal. *Exames complementares* — Anemia hipocrômica. Bioquímica sanguínea: glicose, 85mg%; uréia, 20mg%; creatinina, 1,0mg%; colesterol, 190mg%; ácido úrico, 3mg%; fosfatase ácida, 1,0 U.K.A.; fosfatase alcalina, 3,6 U.K.A. Reações para lues negativas. “Screening test” na urina para erros inatos do metabolismo de amino ácidos: negativos (Dr. Sergio Franco).

CASO 2 — A.R.C., sexo feminino, 9 anos de idade, branca, brasileira, examinada em 10-9-71. Informou a mãe ter sido normal a gestação da menor, negando estado infeccioso nesse período ou ter tomado drogas de efeito teratogênico. A filha nasceu de parto pélvico, em casa, com 32 semanas de gestação; nasceu cianosada, em morte aparente, pesando 900 g; a cabeça era pequena, a mão direita só tinha 4 dedos; era toda peluda e tinha sobrancelhas cerradas. Sentou-se aos 4 anos de idade. Fica de pé apoiada. Bate palmas. Chama pela mãe e parece entender algumas palavras. O choro sempre foi esquisito (sic); fraco e com entonação de animal roedor; a paciente guinchava em vez de chorar. *História heredo familiar* — É a primeira de 6 irmãos. Os outros 5 irmãos são saudáveis. Pais não são consanguíneos, com fator Rh positivo. A mãe nega casos idênticos ou similares na família. *Exame neurológico* — Ectoscopia: acentuado déficit pândero-estatural. Atitude e movimentos desordenados. Sorriso imotivado, careteamento constante e acentuado. Cifose. Paciente quieta. Peso: 10.400 kg; altura: 83 cm; perímetro cefálico: 42 cm; microbraquicefalia. Implantação baixa de cabelos e orelhas. Sobrancelhas espessas confluindo na linha média. Microftalmo à esquerda. Ptose palpebral esquerda. Estrabismo convergente não paralítico. Olhos com aspecto antimongol. Nariz com aplanamento de ápice; narinas voltadas para cima. Distância do nariz ao lábio superior aumentada. Lábios finos. O lábio superior sobrepassa o inferior (Fig. 3). Gengivas com hiperplasia. Dentes de implantação irregular, de coloração amarelada. Orofaringe normal. Retrognatismo. Presença de buço. Pescoço curto. Torax infundibuliforme. Hirsutismo predominante no torax. Aparelho cardiovascular normal. Aparelho respiratório normal. Fígado e bazo impalpáveis. Aparelho genital normal. Mão direita com 4 quirodátiles, estando ausente o anelar direito. O terceiro dedo apresenta a base alargada

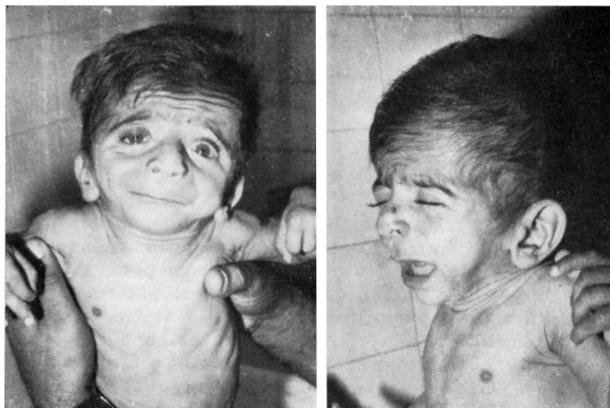


Fig. 1 — Caso 1 (A.C.O.S.). Aspecto facial típico com microbraquicefalia. Aumento da distância entre o nariz e o lábio superior. Lábios finos. Sobrancelhas espessas confluindo na linha média. Implantação baixa das orelhas e dos cabelos. Hiper-telorismo. Base nasal achatada.

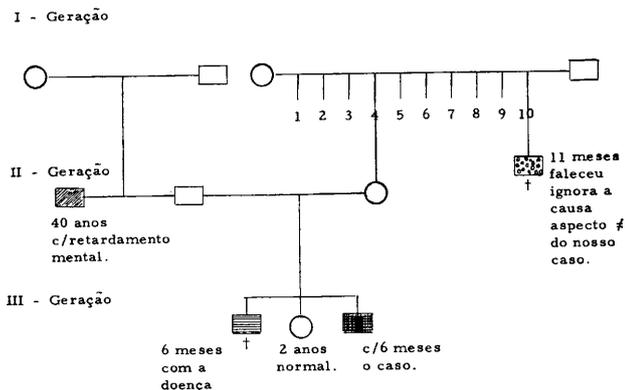
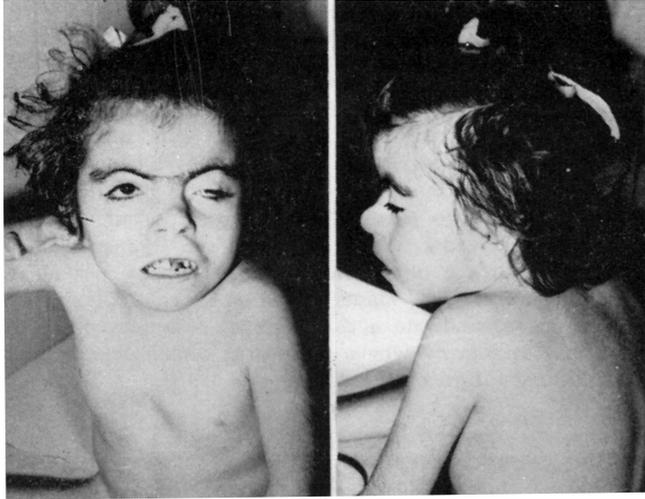
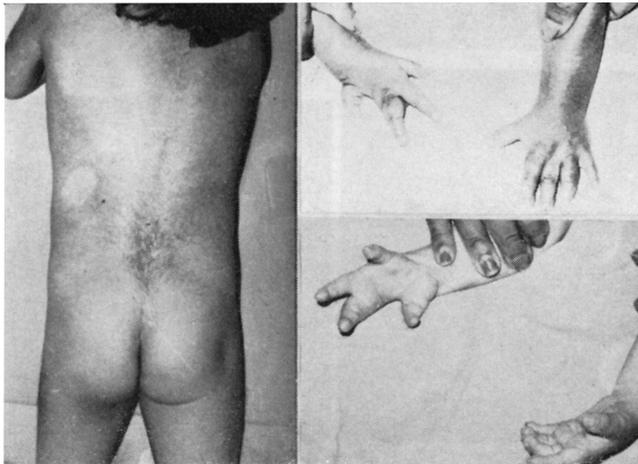


Fig. 2 — Caso 1 (A.C.O.S.) Heredograma.

e o quinto quase na altura do punho, sendo alargado o espaço entre o terceiro e o quinto (Fig. 4). Braço e antebraço direitos normais. Clinodactilia à direita. Mão esquerda com base alargada. Prega simiesca à esquerda. Braço e antebraço normais. Coxas, pernas e pés normais. A paciente não fala e não chora; apenas guincha. Fica sentada e de pé se apoiada. Força muscular normal. Tonicidade conservada. Reflexos superficiais e profundos normais. A paciente reage à picada de agulha, fletindo o membro excitado. *Exames complementares* — Anemia hipocrômica. O estudo bioquímico do sangue revelou: glicose, 110mg%; uréia, 20mg%; creatinina, 1.0mg%; reações para lues negativas; ácido úrico, 3.0mg%; sódio, 140 mEq/litro; potássio,



*Fig. 3 — Caso 2 (A.R.C.) Microbraquicelia. Implantação baixa de cabelos e das orelhas. Sobrancelhas espessadas confluindo na linha média. Microftalmia e ptose palpebral à esquerda. Distância nariz-lábio superior aumentada. Lábios finos. Dentes mal implantados. Torax infundibuliforme.*



*Fig. 4 — Caso 2 (A.R.C.). Hirsutismo. Mão direita com quatro dedos, estando ausente o anelar. Clinodactilia à direita.*

4.5 mEq/litro. O EEG mostrou assimetria de ritmo sigma (mais amplo à esquerda), foco de pontas e ondas "sharp" isolada ou seguidas de ondas lentas, projetando-se na área fronto-temporo-rolândica do hemisfério esquerdo (Dr. Carlos Bacelar). Estudo radiológico — crânio do tipo braquicefálico, de dimensões reduzidas (Fig. 5) sela turca de forma e dimensões normais; ausência de calcificações patológicas no conteúdo craniano. Dentição irregular. Coluna vertebral sem alterações. Hipoplasia e subluxação da cabeça de ambos os rádios (fig. 5). Ossos longos adelgaçados de configuração grácil. Coxa plana bilateral. Ossos das mãos toscos. Mão direita constituída por 4 dedos (Fig. 6). O 1.º dedo é constituído apenas por uma falange e o metacarpiano se apresenta adelgado. O 2.º metacarpiano é encurvado e se articula com o 3.º. O 5.º dedo é curto e hipoplásico. Mão esquerda e pés normais. Ossos da mão direita são rudimentares e a idade óssea está acentuadamente atrasada em relação à cronológica, correspondendo a 3 anos. (Dr. Armando Amoedo). O cariotipo da paciente revelou 46,XX; sem evidência de roturas cromossômicas ou outras alterações estruturais (Dr. Gerson Karakushanski).

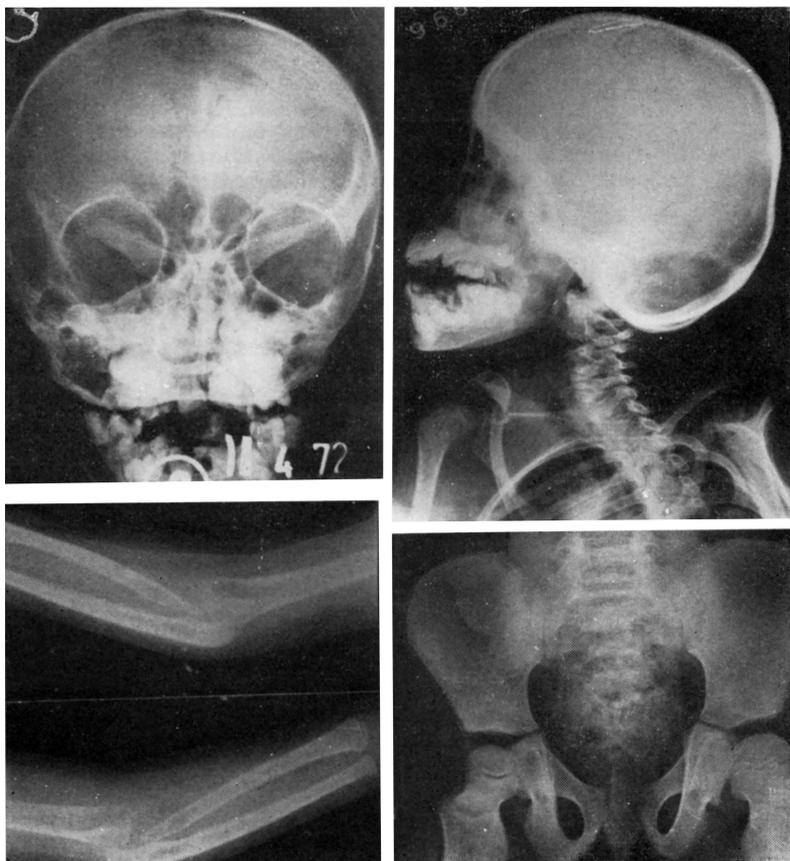


Fig. 5 — Caso 2 (A.R.C.) Radiografias: Crânio tipo braquicefálico, sela turca de forma e dimensões normais; dentição irregular; coluna cervical normal; hipoplasia e subluxação da cabeça de ambos os rádios; coxa plana bilateralmente.

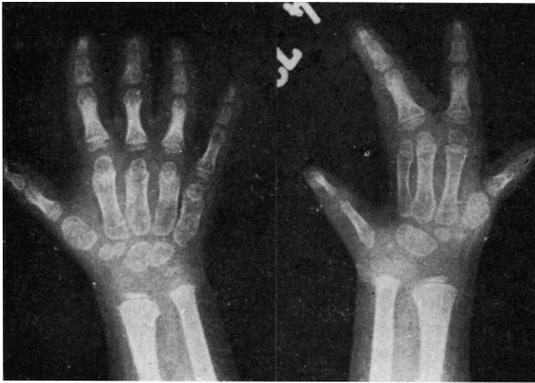


Fig. 6 — Caso 2 (A.R.C.)  
Mono-adactilia nos  
ossos da mão di-  
reita.

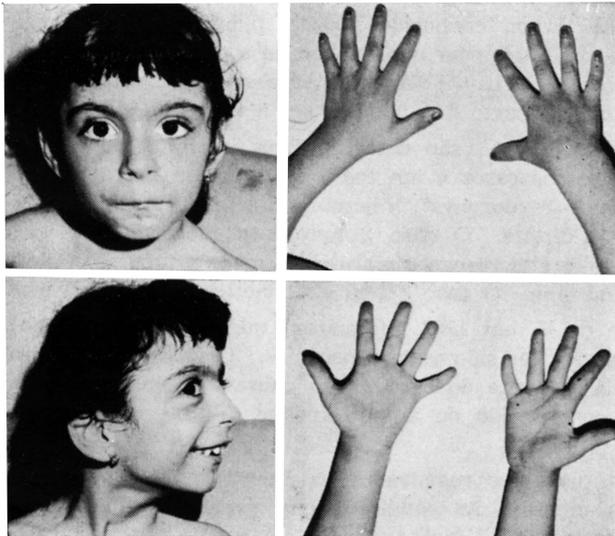


Fig. 7 — Caso 3 (M.C.N.S.) Sobrancelhas espessas; olhos  
antimongolóides. Clinodactilismo bilateral.

CASO 3 — M.C.N.S., sexo feminino, 4 anos de idade, branca, brasileira, examinada em 21-10-72. Informou a mãe ter sido normal a gestação, negando estado infeccioso no período e tratamento com drogas de efeito teratogênico. A filha nasceu de parto normal, antecipado de 30 dias em virtude de queda da mãe, da própria altura. A paciente chorou ao nascer, pesando 2.345 g e com 47 cm de estatura; índice Apgar 7. A cabeça era pequena. Sentou-se aos 15 meses e andou com 2 anos de idade. Fala apenas algumas palavras. É carinhosa com o irmão menor. Não há relato de crises convulsivas. *História heredo familiar* — É a primeira de dois irmãos; irmão com 6 meses de idade, sadio. Mãe nega similares na família. *História patológica progressa* — Amígdalite de repetição. Nega viroses comuns da primeira infância.

*Exame clínico e neurológico* — Dentes em péssimo estado de conservação, com implantação normal. Sobrancelhas espessas na linha média. Olhos antimongolóides (Fig. 7). Hirsutismo torácico posterior. Amígdala palatina direita hipertrofiada. Abóbada palatina ogival. Clinodactilismo bilateral. Microcefalia (perímetro cefálico de 45 cm). Marcha normal, coordenando bem os 4 membros. Reflexos superficiais e profundos normais. Reage à picada de agulha, retirando o membro excitado. Pupilas isocóricas e fotoreagentes. Musculatura ocular extrínseca íntegra. Mímica facial normal. Fundoscopia normal. *Exames complementares* — Anemia hipocrômica. Aspectos bioquímicos: uréia, 20mg%; glicose, 85mg%; creatinina 1.0 mg%; cálcio, 5 mEq/litro. Reações para lues, negativas. Reação de Sabin-Feldman, negativa (também na mãe). Urina: elementos anormais ausentes, sedimento normal. "Screening test" para aminoácidos, negativo. O EEG revelou, pelo sono induzido, pontas e ondas "sharp" projetando-se na área fronto-temporal do hemisfério direito (Dr. Almir A. Guimarães). Estudo radiológico — Crânio de dimensões reduzidas, ausência de calcificações patológicas. Torax normal. Não apresenta subluxação da cabeça dos rádios. Ossos dos braços e das mãos normais (Dr. Armando Amoedo). Cariotipagem normal (Dr. Gerson Karakushanski).

#### COMENTÁRIOS

Descrita pela primeira vez em 1916 por Brachmann a síndrome, no entanto, só se tornou conhecida após a publicação de Cornélia de Lange. Concordamos com Kurlander que melhor seria chamá-la de síndrome de Brachmann-de Lange (S.B.L.). Não há relato na literatura sobre patologia gestacional per ou pós-parto que pudesse ser a causa da síndrome em apreço.

Os casos de S.B.L. são característicos. A facie é típica como se pode observar nos nossos casos e em todos os casos da literatura mundial (anões com hirsutismo, "synorphys", microbraquicefalia). O caso 1 tem hernia inguinoescrotal direita. O caso 2 apresenta monoactilia na mão direita, clinodactilia à direita, prega simiesca na mão esquerda, e o fenotipo radiográfico da síndrome. O caso 3 tem clinodactilismo bilateral e microcefalia.

Ptacek e col.<sup>12</sup>, em 1963, afirmaram que somente o choro pode sugerir o diagnóstico, sem ter sido visto o paciente. O choro é débil, fraco, por vezes rouquenho. A paciente do caso 2 não chorava, guinchava; a própria mãe o caracterizou como ruído de animal roedor. Essas crianças não conseguem gritar.

Em todos os casos registrados na literatura os pacientes apresentavam retardamento mental. As condições em que foi examinado o primeiro de nossos casos não permitiram avaliação do estado mental. O caso 2, porém revela severo embotamento, e o terceiro tem nível mental abaixo do normal.

A pele pode se apresentar com aspecto da chamada "cutis marmorata"<sup>8, 12</sup>. O hirsutismo é uma constante e os locais de predomínio são: a região frontal, a lombosacra e os antebraços, o que encontramos em nossos três casos. Em muitos casos foi assinalada cicatriz umbelical pequena, associada ou não a hérnia inguinal<sup>8, 12</sup>. O nosso primeiro caso tem hérnia inguinoescrotal direita.

Das alterações dos membros podem existir focomelia, amelia, adactilia, aqueiria. Encontramos com freqüência sindactilia do 2.º e 3.º pododátilos. Armand e Battandier, em 1953, descreveram a mão esquerda de sua paciente como "pince de homard". O nosso segundo caso tem mono-actilia à direita, configurando a mão, aspecto de pinça de lagosta. O caso n.º 3 apresenta

clinodactilismo bilateral. O traço simiesco, visto em nosso segundo caso é também registrado na literatura universal<sup>5, 9, 12</sup>.

Os aspectos radiológicos descritos em nosso segundo caso são concordes com o que foi descrito por Kurlander e Myer<sup>8</sup>, Lee e Kenny<sup>9</sup>, Gerald e Umansky<sup>6</sup>: microbraquicefalia, coluna vertebral normal, coxas planas, adactilia e subluxação da cabeça dos radios. As anomalias esqueléticas mais consistentes e que firmam o diagnóstico radiológico estão localizadas nos membros superiores.

Na maioria dos casos descritos a análise cromossômica revela mapeamento normal, como ocorreu nos dois casos em que pudemos fazer o estudo completo. Opitz e Smith<sup>11</sup> sugerem ser a síndrome herdada como autosômica recessiva e que a mesma não seria um acidente teratogênico. A sua frequência é estimada em 1:10.000 nascimentos. Jerwis e Stimson<sup>7</sup> encontraram, em alguns de seus casos, fragmentos de cromosomos. Falek e col.<sup>4</sup> mostraram que em alguns de seus casos existiam trisomias parciais. Já Opitz e Smith<sup>11</sup> classificariam estes casos como uma síndrome à parte, com o que não concordam Falek e col.<sup>5</sup>. Falek e col.<sup>5</sup> sugerem a hipótese cromossomal na S.B.L. devido à semelhança de seus casos com a síndrome de Down.

#### RESUMO

São relatados três casos de síndrome de Brachman-de Lange, com análise laboratorial, estudo radiológico e eletrencefalográfico. Os autores fazem revisão da literatura enquadrando seus casos nesta síndrome cuja etiologia até o momento permanece obscura. A cariotipagem feita em dois dos casos foi normal.

#### SUMMARY

##### *Brachmann-de Lange syndrome: report of three cases*

Three cases of Brachmann-de Lange syndrome with clinical, laboratory, X-ray and EEG examinations are reported. In one of the cases (case 1) a right scrotal hernia was observed. In the second one, four fingers in the right hand were noticed being the ring finger absent. Besides this, the X-ray revealed hypoplasia and subluxation of both radio bones. This child didn't cry, she screamed. Her karyotype was normal. The third case presented bilateral clinodactyly and microcephalia; her karyotype was also normal. A review of the medical literature led the AA. to diagnose their cases as Brachmann-de Lange syndrome whose etiology remains obscure.

#### REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, A. — Síndrome de Cornelia de Lange. J. Bras. Med. 19:32, 1970.
2. BISHUM, N. P. & MORTON, W. R. M. — Brachmann-de Lange syndrome. Lancet 1:439, 1965.
3. Editor's note — Familial de Lange syndrome with chromosome abnormalities. Lancet 2:1030, 1966.
4. FALEK, A.; SCHMIDT, R. & JERVIS, G. A. — Brachmann-de Lange syndrome. Lancet 1:706, 1965.

5. FALEK, A.; SCHMIDT, R. & JERVIS, G. A. — Familial de Lange syndrome with chromosome abnormalities. *Pediatrics* 37:92, 1966.
6. GERALD, B. & UMANSKY, R. — The Cornelia de Lange syndrome: radiographic findings. *Radiology* 88:101, 1967.
7. JERVIS, G. A. & STIMSON, C. W. — De Lange syndrome. *J. Pediat.* 63:634, 1963.
8. KURLANDER, G. J. & MYER, W. — Roentgenology of the Brachmann-de Lange syndrome. *Radiology* 88:101, 1967.
9. LEE, F. A. & KENNY, F. M. — Skeletal changes in the Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Roent.* 100:27, 1967.
10. NICHOLSON, D. H. & GOLDBERG, M. F. — Ocular abnormalities in the de Lange syndrome. *Arch. Ophthal.* 76:214, 1966.
11. OPITZ, J. M. & SMITH, D. W. — Familial de Lange syndrome with chromosome abnormalities. *Lancet* 2:1028, 1966.
12. PTACEK, L. J.; OPITZ, J. M.; SMITH, D. W.; GERRITSEN, T. & WAISMAN, H. A. — The Cornelia de Lange syndrome. *J. Pediat.* 63:1000, 1963.
13. WERNECK, L. C. & MARÇALLO, F. A. — Síndrome de Cornelia de Lange. *Arq. Neuro-Psiquiatria (São Paulo)* 30:353, 1972.

*Serviço de Neurologia — Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UEG — Av. 28 de Setembro 87, Vila Isabel — 20000 Rio de Janeiro, GB — Brasil.*