

SINDROM TRICHO-RHINO-FALANGIAN ASOCIAT CU INFECȚIE CONGENITALĂ CU CITOMEGALOVIRUS

Ioniuc Ileana, Stela Goția, Aurica Rugină, M. Colța, Alina Murgu,
Monica Alexoae

Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Sindromul rhino-tricho-falangian, boală cu determinism genetic, este caracterizat prin anomalii ale creșterii părului, dismorfism facial și afectări ale scheletului. Evoluția cazurilor este variabilă, în funcție de cele trei tipuri de boală. Cazul prezentat se particularizează prin asocierea cu o infecție cu citomegalovirus, întârzierea în dezvoltarea neuro-motorie și cognitivă a acestui copil fiind influențată de ambele boli.

Cuvinte cheie: sindrom rhino-tricho-falangian, infecție cu citomegalovirus, copil

INTRODUCERE

Sindromul tricho-rhino-falangian (TRPS), boală cu determinism genetic, este caracterizat, în majoritatea cazurilor, prin anomalii ale creșterii părului, dismorfism facial și afectări ale scheletului, numele venind din cuvintele din limba latină păr (tricho), nas (rhino) și falange. Are trei tipuri, tipul 1 fiind cel mai comun. Aspectul facial este caracteristic, cu un nas proeminent, buza superioară subțire, cu filtru lung și urechi mari, păr rar, friabil; toți copiii asociază hipostatură. (1) Suprapunerea unei embriofetopatii, la boala cu determinism genetic, poate amplifica patologia și evoluția ulterioară a acestor pacienți. Infecția neonatală cu citomegalovirus (CMV), una dintre cele mai importante infecții congenitale în țările dezvoltate, poate evolua spre afectare hepatică severă, afectare neuro-senzorială (retard mental, surditate, afectare oculară și neuromusculară). (2)

PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul L.D.S., în vârstă de 4 ani, din mediul rural, a avut multiple internări pentru reevaluări și tratament în Clinica II Pediatrie, Spitalul Clinic de

Copii „Sf. Maria” Iași, începând cu vârsta de 4 luni. Copilul provine dintr-un cuplu tânăr, aparent sănătos, sarcină monitorizată la medicul de familie, naștere naturală, la termen, talia 49 cm, greutatea 2.700 g, fără suferință la naștere și fără icter neonatal, alimentat natural 2 luni. În timpul sarcinii mama nu a efectuat teste serologice specifice pentru infecțiile cu transmitere transplacentară (virusurile hepatitice, citomegalovirus sau toxoplasma gondii). Are o soră în vârstă de 1 an aparent sănătoasă.

A fost trimis pentru spitalizare la vârsta de 4 luni, când prezenta talia 62 cm, greutatea 5.400 g, un ușor retard psihomotor (ținea cu dificultate capul), discretă microcefalie (-1DS), tremurături agravate intenționat, strabism convergent și important sindrom de hepatocitoliză (TGP 227UI/ml, TGO 228 UI/ml) (Fig. 1). Examenle serologice au fost negative pentru toxoplasmoza congenitală (Ac anti-Toxoplasma gondii de tip IgM și IgG), rubeola congenitală (Ac antivirul rubeolic – negativi), hepatita B și C (AgHBs, AcVHC) și pozitive pentru infecția cu CMV (Ac anti CMV tip IgM și IgG). În schema de explorare, pentru diagnosticul diferențial, s-au luat în considerare sindromul alcool fetal (anamneză negativă, valori normale ale γ GT), hepatitele metabolice (glicemie normală, cupremie și cuprurie,

Adresa de corespondență:

Dr. Monica Alexoae, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității, nr. 16, Iași

e-mail: m_alexoae@yahoo.com



FIGURA 1.
L.D.S. – vârsta
de 1 an și 6 luni

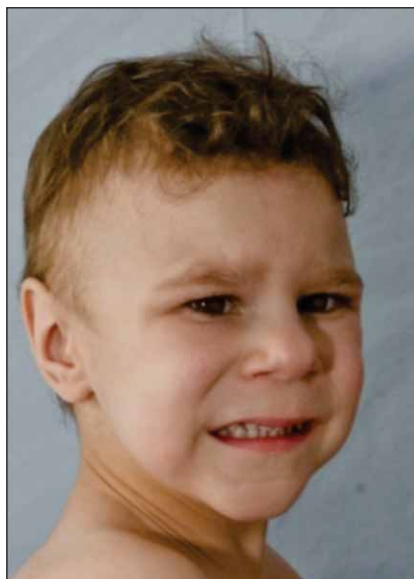


FIGURA 2.
L.D.S. – vârsta
de 4 ani

cerulopasmină normale, $\alpha 1$ antitripsină normală). S-a instituit terapie specifică cu Ganciclovir (10 mg/kgc în 2 prize zilnice, 14 zile) asociat cu hepatoprotectoare, ulterior vitaminoterapie, cu evoluție favorabilă a sindromului de hepatocitoliză. Examinarea CT cerebrală a evidențiat substanță cerebrală normală, spații lichidiene cu aspect normal sub și supratentorial, cu mențiunea că ventricolul IV și apeductul Sylvius au dimensiuni reduse. Nu se mai prezintă la reevaluare până la vârsta de 8 luni, când examenul clinic decelează hipotrofie staturoponderală ușoară ($G = -1,59$ DS; $T = -2,25$ DS), discret dismorfism facial cu microcefalie ($-2,51$ DS) trigonocefalie, strabism convergent la ambii ochi, retard psihomotor ușor. Paraclinic nu s-a mai decelat sindrom de hepatocitoliză, Ac anti CMV fiind negativi. Se ridică suspiciunea unui sindrom genetic asociat infecției de fond cu CMV, examenul genetic subliniind posibilitatea existenței un sindrom tricho-rhino-falangian de tip 1, cariotipul fiind normal 46XY.

Reevaluat la vârsta de 8 luni, și ulterior la 12, 18, 24, 30 de luni, transaminazele s-au menținut normale, dar boala a evoluat cu dezvoltare neuropsihică deficitară (a ținut capul la 6 luni, a stat nesprrijinit în șezut la 9 luni, a mers singur aproape de vârsta de 2 ani, prezintă tulburări de vorbire) și scăderea importantă a acuității vizuale, copilul prezentând la vârsta de 4 ani (Fig. 2):

- Stare generală: bună, afebril la internare
- Talia 96 cm, greutatea 14 kg, IMC 16 kg/m² (sub diversificare corectă)
- Facies: *dismorfic cu nas bulbuc, fante palpebrale înguste, urechi jos implantate, microcefalie* Pc = 46 cm ($-3,1$ DS)
- Țesut subcutanat: *slab reprezentat*

- Sistem muscular: normokinetic, normotrof, ușor hiperton
- Aparat respirator: torace ușor evazat la baze, excursii costale simetrice bilateral, murmur vezicular normal
- SNC și organe de simț: tremurăturile intenționale au dispărut, se menține retard psihomotor (mers cu baza lărgită, tulburări de vorbire), miopie, ROT normale.

Explorările au evidențiat: hemoleucotrombogramă normală, absența sindromului inflamator, absența sindromului de hepatocitoliză, investigații metabolice și funcția renală normală, markerii serici ai metabolismului fosfocalcic normal. Osteodensitometria a arătat valori normale pentru vârstă, atât tibial, cât și radial; traseele EKG și EEG nu au decelat modificări. Ecografia abdominală normală. Radiografiile membre superioare și inferioare normale, evaluare ortopedică normală. Examinarea NPI a precizat retard psihomotor sever pe fond organic cerebral; examenul psihologic IQ = 50, examenul oftalmologic – strabism convergent alternant, miopie, examen fund de ochi normal.

Diagnosticul în această etapă rămâne de sindrom tricho-rhino-falangian, infecție cu CMV, miopie, strabism convergent alternant.

Menționăm că la fiecare internare pentru reevaluare s-au administrat vitamine din grupul B, neurotrofice, stimulare cognitivă și kinetoterapie în servicii de specialitate; tratamentul recomandat la domiciliu a fost realizat parțial.

DISCUȚII

Sindromul tricho-rhino-falangian (TRPS) este o boală rară cu transmitere în principal autosomal

dominantă, cu manifestări heterogene, conturându-se trei subtipuri de boală: tipul I – cel mai comun, tipul II, cunoscut ca sindromul Langer-Giedion și tipul III – sindromul Sugio-Kajii. Dismorfismul facial și hipostatura sunt elemente clinice caracteristice în majoritatea cazurilor: nas proeminent, buza superioară subțire, cu filtru lung și urechi mari, păr rar, friabil. (3)

TRPS tip I, determinat de mutații la nivelul genei TRPS1, localizată la nivelul cromozomului 8 (8q24.12) presupune existența modificărilor craniofaciale caracteristice asociate cu anomalii la nivelul pielii și modificări scheletale. Modificările radiologice tipice sunt reprezentate de deformările epifizare coniforme, predominant la nivelul falanșelor. De obicei, aceste manifestări nu sunt detectabile înainte de vârsta de 2 ani, vârsta osoasă este frecvent întârziată până la pubertate. Malformații la nivelul șoldului (coxoplana, coxavara) sunt prezente în mai mult de 70% cazuri. (2) TRPS tip II, având la bază microdeleții la nivelul genei TRSP de pe cromozomul 8 (8q23.3-8q24.13), dar și la nivelul unei alte gene – EXT1, este caracterizat prin dezvoltarea de exostoze (datorate afectării genei EXT1) și în cele mai multe cazuri de tulburări cognitive; asociază mai frecvent microcefalie și poate asocia reflux vezicoureteral și infecții respiratorii repetate; TRPS tip III este o formă mai severă de tip I, asociat cu statură foarte mică, cu brahidactilie severă, datorată scurtării importante a metacarpienelor, dar fără exostoze (3). A fost descrisă asocierea retardului mental, în principal la pacienții cu TRPS tip II, și rar la pacienții cu TRSP tip I cu deleții importante la nivelul 8 q24; pacienții cu TRSP I prin deleții submicroscopice sau mutații punctiforme au, de obicei, intelect normal (2).

Transmiterea bolii este de obicei autosomal dominantă pentru tipul I și III și mutații noi pentru tipul II(3), riscul familiei de a avea un copil afectat fiind de 50%.

Nu există tratament specific, fiind necesare monitorizarea afectării scheletice și articulare, în colaborare cu medical ortoped, monitorizarea refluxului vezicoureteral, monitorizare oftalmologică și auditivă, tratament ortodontic în unele cazuri, psihote-

rapie, tratament logopedic, terapie ocupațională. (4) Cazul prezentat a fost încadrat în tipul I în colaborare cu Cabinetul de Genetică Clinică al Spitalului Clinic de Copii Iași.

Infecțiile cu citomegalovirus (familia herpes virusuri), reprezintă o problemă de mare actualitate, cu evoluție impredictibilă, mai ales la copiii de vârstă mică. De obicei, la copii și adulții sănătoși este asimptomatică, totuși în anumite cazuri, și mai ales la gazdele imunocompromise, poate evolua dramatic. În ultima perioadă, infecția neonatală cu CMV este implicată într-un procent din ce în ce mai mare în mortalitatea la vârstă mică, fiind una dintre cele mai importante infecții congenitale în țările dezvoltate. (2) În absența tratamentului specific precoce (Ganciclovir), infecția cu CMV poate evolua spre afectare hepatică severă, afectare neuro-senzorială (retard mental, surditate, afectare oculară și neuromusculară). Este de subliniat faptul că acești pacienți necesită monitorizare frecventă, existând descrise reactivări ale bolii (6). În cazul prezentat, tratamentul cu ganciclovir aplicat la vârsta de 4 luni a negativat serologia specifică CMV, sindromul citolitic și evoluția unei hepatopatii, dar s-a menținut afectarea SNC. Nu s-au înregistrat activări ale bolii în perioada menționată. Prognosticul cazului este influențat de afectarea neurologică deja instalată și asocierea cu sindrom tricho-rhino-falangian.

CONCLUZII

Depistarea infecției cu CMV la gravidă și/sau nou-născut și introducerea precoce a tratamentului antiviral specific ar putea ameliora prognosticul. Evoluția concomitentă a unei afecțiuni cu determinism genetic complică tabloul clinico-evolutiv.

Cazul se particularizează prin evoluția infecției precoce cu CMV la un copil cu sindrom trico-rhino-falangian. Prognosticul este întunecat de patologia neuro-psihică și senzorială cu mecanism mixt.

Mulțumim specialiștilor care au colaborat la diagnostic și tratament: genetician dr. Mihai Voloșciuc, neuropsihiatru dr. Laura Ilașcu, kinetoterapeut dr. Elena Donisă.