



## ***Entendendo a Síndrome de Crisponi: um estudo sobre os impactos da doença***

Bianca Sousa Belfort Ferreira, Fernanda Karolynne Sousa Coimbra, Luis Fernando Nogueira Furtado, Alynne Bayma dos Santos, Ana Carolina Celidonio Almeida Campos, Jonas Wagner de Almeida Soares, Ludmyla Assunção de Paula, Luis Eduardo Rodrigues Pereira, Mikaele Nala Costa dos Santos, Elias Freitas de Carvalho, Pedro Inojosa Ferreira da Silva, Alyson Mikael de Oliveira Sá, Andrey Lorena Luso de Almeida, Pedro Igor de Sousa Rios, Carine Novaes Paes Leme

### ARTIGO DE REVISÃO

#### **RESUMO**

**Introdução:** A Síndrome de Crisponi refere-se a um tipo de doença autossômica, recessiva e rara, geralmente reconhecida no período neonatal. É caracterizada por contrações musculares em resposta a estímulos, hipertermia, salivação, falência orgânica e incapacidade de deglutição. Apesar de rara, é uma doença grave e impactante na vida dos pacientes acometidos. **Objetivos:** O presente estudo busca trazer uma revisão dos artigos publicados na literatura que abordam a Síndrome de Crisponi, com o propósito de fomentar melhorias voltadas à doença e contribuir na formação do conhecimento científico. **Metodologia:** Para alcançar este objetivo, os autores realizaram uma revisão sistemática da literatura, utilizando descritores relacionados ao tema proposto nesta revisão. Os artigos foram selecionados de forma criteriosa, almejando a veracidade e confiabilidade deste trabalho. **Resultados:** A análise dos estudos selecionados revelou uma variedade de informações acerca da Síndrome de Crisponi, como a sua etiologia, características clínicas e possíveis tratamentos sintomáticos. **Conclusão:** Esta revisão forneceu uma visão abrangente sobre a Síndrome de Crisponi. Entretanto, destaca-se a importância da contínua pesquisa acerca da doença para a melhora de resultados clínicos e científicos.

**Palavras-chave:** Síndrome de Crisponi, Mutação, Doença autossômica recessiva.

## Understanding Crisponi Syndrome: a study on the impacts of the disease

### ABSTRACT

**Introduction:** Crisponi Syndrome refers to a rare autosomal recessive disease, usually recognized in the neonatal period. It is characterized by muscle contractions in response to stimuli, hyperthermia, salivation, organ failure and inability to swallow. Despite being rare, it is a serious disease and impacts on the lives of affected patients. **Objectives:** The present study aims to provide a review of the articles published in the literature that address Crisponi Syndrome, with the purpose of fostering improvements aimed at the disease and contributing to the formation of scientific knowledge. **Methodology:** To achieve this objective, the authors carried out a systematic review of the literature, using descriptors related to the theme proposed in this review. The articles were selected carefully, aiming for the veracity and reliability of this work. **Results:** The analysis of the selected studies revealed a variety of information about Crisponi Syndrome, such as its etiology, clinical characteristics and possible symptomatic treatments. **Conclusion:** This review provided a comprehensive overview of Crisponi Syndrome. However, it highlights the importance of continuous research into the disease in order to improve clinical and scientific results.

**Keywords:** Crisponi Syndrome, Mutation, Autosomal recessive disease.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 23 de Abril e publicado em 13 de Junho de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p890-897>

**Autor correspondente:** Bianca Sousa Belfort [bianca.belfort@discente.ufma.br](mailto:bianca.belfort@discente.ufma.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A Síndrome de Crisponi (SC) é uma doença autossômica recessiva rara e severa que foi descrita pela primeira vez em 1996 por Giangiorgio Crisponi<sup>1</sup>. Os sintomas já são identificados ao nascimento e incluem deformidades ósseas e faciais, contrações musculares (desencadeadas pelo toque ou durante o choro da criança e que simulam espasmos tetânicos), dificuldade para deglutir, convulsões generalizadas, trismo e sudorese paradoxal induzida pelo frio, além de crises de hipertermia que podem cursar com falência de múltiplos órgãos<sup>1,2</sup>.

O gene CRLF1 (sigla em inglês para cytokine receptor like factor 1) é o responsável pela ativação do receptor do fator neurotrófico ciliar. Alterações hereditárias, portanto, causam desequilíbrios nesses receptores que trabalham no sistema nervoso central e autônomo e liberação de neuromoduladores. Tal característica gera os sintomas descritos<sup>2,3</sup>.

O baixo número de casos da doença dificulta maiores estudos e descobertas de tratamentos mais efetivos, de modo que a SC possui prognóstico difícil, com a maioria dos pacientes falecendo nos primeiros meses de vida<sup>1</sup>. Atualmente, o tratamento é apenas sintomático e inclui o uso de clonazepam para os espasmos musculares, moxonidina para a sudorese paradoxal, gastrostomia em função da dificuldade de deglutição e monitorização constante do paciente<sup>2,4</sup>.

Após a fase mais crítica, logo ao término da infância, a maioria dos pacientes não apresenta os episódios de hipertermia e contrações musculares, entretanto outras sequelas ficam presentes, como a permanência da sudorese paradoxal, desenvolvimento de cifoescoliose e retardo psicomotor<sup>4</sup>.

Diante do apresentado, fica exposta a necessidade de se conhecer mais sobre a Síndrome de Crisponi, a fim de identificá-la precocemente e propor o melhor manejo e as melhores condições de vida a esses pacientes. O presente estudo busca, portanto, trazer uma revisão dos artigos publicados na literatura que abordam a SC com o propósito de fomentar melhorias voltadas à doença e contribuir na formação do conhecimento científico.

## **METODOLOGIA**

Com o intuito de realizar um estudo acerca dos impactos Síndrome de Crisponi, os autores utilizaram uma base de dados confiável, a BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). A seleção dos artigos ocorreu de forma sistemática e teve como critérios de inclusão: a) artigos publicados nos últimos 10 anos, entre 2014 e 2024; b) artigos publicados em português e/ou inglês. Foram excluídos artigos que: a) não dispuseram do texto completo; b) foram publicados antes do ano de 2014; c) não abordaram sobre o tema proposto neste trabalho; d) foram realizados em animais; e) textos duplicados. Os artigos selecionados não tiveram limitação quanto ao seu tipo de estudo, sendo aceitos relatos de casos, revisões bibliográficas, entre outros.

O descritor “síndrome de Crisponi” foi utilizado durante a pesquisa.

Três autores fizeram a busca e a seleção dos artigos de forma independente e, posteriormente, reuniram-se para tratar acerca da inclusão concreta dos trabalhos, garantindo que ambos tiveram precauções no momento da triagem e os artigos selecionados eram confiáveis. A seleção dos artigos ocorreu em duas etapas: na primeira etapa, os três autores leram os títulos e resumos dos artigos, com o intuito de fazer uma seleção inicial dos trabalhos que tratassem sobre o tema. Em seguida, a coleta dos dados foi realizada com a leitura completa dos artigos, criteriosamente.

As informações consideradas relevantes foram selecionadas para compor este artigo de revisão. Informações como tipo de estudo, ano de publicação, autoria, população de estudo, local de estudo e resultado da pesquisa foram tabulados, anotados e analisados, de maneira que, após sintetizados, trouxesse uma visão significativa sobre a Síndrome de Crisponi.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Para a realização da pesquisa, utilizando apenas o descritor “síndrome de Crisponi” e sem filtros, foram encontrados 15 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos e já citados, foram triadas 05 referências.

Os artigos foram estudados e todas as partes importantes para esta revisão foram esclarecidas durante a discussão deste artigo.

**Tabela 1:** artigos selecionados utilizando o fluxograma PRISMA.



**Fonte:** fluxograma criado pelos próprios autores.

A análise dos estudos selecionados revelou uma variedade de informações acerca do conteúdo programado para esta revisão.

A Síndrome de Crisponi, refere-se a um tipo de doença autossômica, recessiva e rara. Está relacionada ao receptor de fator neurotrófico ciliar, o qual é importante no desenvolvimento do sistema nervoso e do sistema autônomo, devido à mutação do receptor CRFL1 de citocina solúvel<sup>2,5</sup>. Entretanto, estudos já revelaram que existem casos de pacientes com mutações no gene codificador de proteínas localizado no braço curto do cromossomo 7, o KLHL7, que apresentaram achados clínicos e fenotípicos que descrevem a Síndrome de Crisponi, incluindo dismorfismos, dificuldades alimentares e contraturas<sup>6,7</sup>.

O reconhecimento da SC, geralmente no período neonatal, é crucial para diferenciá-la de outras doenças<sup>5</sup>, pois, apesar de ser rara, é uma enfermidade grave e, mesmo que seja clinicamente marcante desde o nascimento, tem um diagnóstico difícil<sup>2</sup>.

A SC pode ser caracterizada por contrações musculares em resposta a estímulos, hipertermia (crises de febre alta), salivação, falência orgânica e incapacidade de deglutição. Existem outros achados clínicos clássicos da síndrome, como taquipneia, a camptodactilia, torcicolo, e o crescimento deficiente, como a escoliose<sup>2,5</sup>. Além disso, sabe-se que os pacientes com Síndrome de Crisponi sofrem alterações corneanas, como a ceratite, devido a mutação no fator neurotrófico ciliar, o qual é responsável pela cicatrização de feridas corneanas<sup>8</sup>.

Em relação ao seguimento, os episódios de hipertermia tendem a ser menos frequentes com o crescimento da criança, no entanto, a sudorese e os distúrbios alimentares continuam acompanhando os pacientes. Devido à dificuldade de deglutição, os recém-nascidos não conseguem se alimentar, fazendo com que a gastrostomia frequentemente seja necessária para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Contudo, ainda que exista um tratamento considerado adequado para a incapacidade de deglutir, já foi relatado na literatura que há inúmeras complicações anestésicas em pacientes com Síndrome de Crisponi. Logo, a administração de anestésicos nessas pessoas durante o procedimento da gastrostomia deve ser realizada de forma segura e altamente monitorada<sup>2</sup>.

Os resultados deste estudo, portanto, destacam a urgência de artigos atualizados que mostrem a eficácia dos tratamentos para a Síndrome de Crisponi além da gastrostomia e do tratamento sintomático, além de aspectos sociais e epidemiológicos, com o intuito de contribuir para o manejo, o diagnóstico e o tratamento dos pacientes acometidos por esta síndrome.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por fim, esta revisão forneceu uma visão abrangente sobre a Síndrome de Crisponi, como a sua etiologia, características clínicas e possíveis tratamentos sintomáticos, destacando a importância da contínua pesquisa acerca da doença para a melhora de resultados clínicos e científicos.

## **REFERÊNCIAS**

1. Crisponi, L; Crisponi, G; Meloni, A; Toliat, MR; Nurnberg, G; Usala, G; Uda, M; Masala, M; Hohne, W; Becker, C; Marongiu, M; Chiappe, F; Kleta, R; Rauch, A; Wollnik, B; Strasser, F; Reese, T; Jakobs, C; Kurlemann, G; Cao, A; Nurnberg, P; Rutsch, F. Crisponi syndrome is caused by mutations in the CRLF1 gene and is allelic to cold-induced sweating syndrome type 1. *Am J Hum Genet.* 2007;80(5):971-81. doi: 10.1086/516843. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17436252/>
2. Allary, C; Caruselli, M; Fabre, A; Audic, F; Michel, F. Anestesia geral para Síndrome de Crisponi: relato de caso. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2020;7(3):299-301. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/cJqYHMbXPTTgrJ7wMsQ3dkf/?lang=pt&format=html>
3. Buers, I; Schöning, L; Tomas Loges, N; Nitschke, Y; Höben, IM; Röpke, A; Crisponi, L; Omran, H; Rutsch, F. Crisponi syndrome/cold-induced sweating syndrome type 2: Reprogramming of CS/CISS2 individual derived fibroblasts into three clones of one iPSC line. *Stem Cell Res.* 2020;46:101855. doi: 10.1016/j.scr.2020.101855. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512309/>
4. Sahi, PK; Mandal, A; Persico, I; Seth, A; Crisponi, L. Crisponi/Cold Induced Sweating Syndrome Type 1 With a Private Cytokine Receptor Like Factor 1 (CRLF1) Mutation in an Indian Family. *Indian Pediatr.* 2020;57(11):1075-1076. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231180/>
5. A, Rekha; Chandran, S; Ghatak, AR; Thomas, N; Danda, S. Novel Mutations in CRLF1: Case Reports with Crisponi Syndrome. 2022;89(11):1148-1150. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-35984556>
6. Jeffries, L; Olivieri, J E; Ji, W; Spencer-Manzon, M; Bale, A; Konstantino, M; Lakhani, SA. Two siblings with a novel nonsense variant provide further delineation of the spectrum of recessive KLHL7 diseases. 2019;62(9):103551. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-30300710>
7. Angius A, Uva P, Buers I, Oppo M, Puddu A, Onano S, Persico I, Loi A, Marcia L, Höhne W, Cuccuru G, Fotia G, Deiana M, Marongiu M, Atalay HT, Inan S, El Assy O, Smit LM, Okur I, Boduroglu K, Utine GE, Kılıç E, Zampino G, Crisponi G, Crisponi L, Rutsch F. Bi-allelic Mutations in KLHL7 Cause a Crisponi/CISS1-like Phenotype Associated with Early-Onset Retinitis Pigmentosa. *Am J Hum Genet.* 2016;99(1):236-45. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.026. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-27392078>
8. Agresta, A; Fasciani, R; Padua, L; Petroni, S; La Torraca, I; Dickmann, A; Zampino, G; Caporossi, A. Corneal alterations in Crisponi/CISS1 syndrome: A slit-lamp biomicroscopy and in vivo confocal microscopy corneal report. 2017;38(1):83-87. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-27054527>