



0873-9781/07/38-2/79

Acta Pediátrica Portuguesa

Sociedade Portuguesa de Pediatria

CASO CLÍNICO

Síndrome de Pearson. Caso clínico

Ester Almeida¹, Helena Loureiro¹, Helena Almeida¹, Maria do Céu Machado², Aguinaldo Cabral³, Laura Vilarinho⁴

1 - Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Serviço de Pediatria, Hospital Fernando Fonseca, Amadora

2 - Departamento de Pediatria, Hospital Fernando Fonseca, Amadora

3 - Secção de Doenças Metabólicas da Sociedade Portuguesa de Pediatria

4 - Unidade de Biologia Clínica, Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto

Resumo

A Síndrome de Pearson é uma citopatia mitocondrial, rara, que envolve o sistema hematopoiético, habitualmente fatal na infância.

Apresenta-se o caso de uma criança de 20 meses de idade, que aos 18 meses de vida iniciou vômitos alimentares, de início esporádicos e que se tornaram persistentes no dia anterior ao internamento, associados a prostração e hipotonia axial. A investigação laboratorial revelou alterações sugestivas de anemia macrocítica, colestase, acidose tubular renal e acidose láctica grave. O estudo molecular do ADN mitocondrial mostrou uma deleção simples de grande tamanho nos tecidos de biópsia muscular, fígado e sangue, sugestivas de Síndrome de Pearson. A criança faleceu durante o internamento por desequilíbrio electrolítico grave refractário à terapêutica.

Salienta-se a importância de considerar o diagnóstico de doença do ADN mitocondrial em doentes com sintomatologia multissistémica não atribuível a uma causa específica.

Palavras-chave: acidose láctica; Síndrome de Pearson; ADN mitocondrial.

Acta Pediatr Port 2007;38(2):79-81

Pearson syndrome. Case report

Abstract

Pearson syndrome is a rare, usually fatal mitochondrial disorder involving the hematopoietic systemic in early infancy.

We report a 20-months-old child admitted with persistent vomiting, prostration and hypotonia, which had started occasional vomiting since 18 months. Laboratory investigation revealed macrocytic anaemia, renal tubular acidosis, cholestasis. The mitochondrial DNA analysed from blood cells, muscle and liver samples, had a simple deletion, that suggested Pearson Syndrome. The child died due to electrolyte disturbances related to her tubulopathy.

This case emphasizes the importance of considering mitochondrial DNA disorder in patients with multisystemic symptoms that cannot be explained by a specific diagnosis.

Key words: lactic acidosis; Pearson syndrome; mitochondrial DNA.

Acta Pediatr Port 2007;38(2):79-81

Introdução

A Síndrome de Pearson (SP) é uma citopatia mitocondrial, rara, que envolve o sistema hematopoiético, habitualmente fatal na infância. Foi descrita pela primeira vez em 1979, como anemia macrocítica refractária, vacuolização dos precursores da medula óssea e disfunção do pâncreas exócrino¹, sendo posteriormente publicados vários casos com envolvimento do fígado e rins, sendo considerada uma doença multissistémica^{2,3}.

As manifestações clínicas podem surgir durante o primeiro ano de vida e na maioria dos casos a morte ocorre antes dos 3 anos de idade^{3,4}.

Pela diversidade das manifestações clínicas e envolvimento de vários órgãos o diagnóstico da SP é difícil^{1,2,5}.

A confirmação do diagnóstico é feita pelo estudo molecular do ADN mitocondrial na biópsia muscular ou em qualquer outro órgão envolvido⁶. A gravidade clínica dos sintomas não tem relação com a proporção nem com a taxa das deleções do ADN mitocondrial. O tratamento é de suporte e não altera a evolução da doença.

Relato do Caso

Criança do sexo feminino, 20 meses de idade, negra, natural da Amadora e residente no Cacém. Pais naturais de Cabo Verde e residentes em Portugal há mais de 10 anos; nove meios-irmãos paternos saudáveis.

A gestação foi vigiada e sem intercorrências. Parto eutócico

Recebido: 11.07.2005

Aceite: 23.05.2007

Correspondência:

Ester Almeida
Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos
Hospital Fernando Fonseca
2720-276 Amadora
estermatalmeida@hotmail.com

hospitalar às 40 semanas. Somatometria adequada à idade gestacional. Sem problemas no período neonatal e com desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor adequados. Aos 18 meses de vida iniciou vômitos alimentares esporádicos e períodos de recusa alimentar, havendo referência a perda ponderal progressiva.

Foi internada através do Serviço de Urgência Pediátrica por quadro de vômitos persistentes desde o dia anterior, recusa alimentar e prostração, sem outras queixas. No exame objectivo salientava-se prostração, hipotonia axial e perda ponderal de 10% nos últimos dois meses. A restante observação geral não revelava alterações, nomeadamente febre, dificuldade respiratória e sinais de desidratação; auscultação cardiopulmonar sem alterações e abdómen sem organomegalias. Os exames complementares realizados à entrada revelaram: GV $3.28 \times 10^3/\text{mL}$; Hg 10,9 g/dl; VGM 91,5 fl; HGM 33,2 pg; CHGM 36,33 g/dl; GB $11.3 \times 10^3/\text{mL}$; Plaquetas $251 \times 10^3/\text{mL}$; Glicose 167 mg/dl; Ureia 24 mg/dl; Creatinina 0,4 mg/dl; Na 128 mEq/L; K 2,4 mEq/L; Cl 95 mEq/L; TGO 178 UI/L; TGP 125 UI/L; GGT 439 UI/L; bilirrubina total 2,77 mg/dl (bilirrubina conjugada 1,9 mg/dl).

Foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos e, após a correcção do desequilíbrio electrolítico manteve hipotonia axial e períodos de agravamento clínico-laboratorial caracterizados por vômitos e prostração, hiperlactacidémia (10,1 mMol/L; normal 0,5-2,2 mMol/L) e hipocaliémia (2,1 mEq/L; normal 3-5 mEq/L), hipomagnesiémia (0,9 mg/100 mL; normal 1,7-2,5 mg/100mL; hipofosfatémia (1,1 mg/100mL; normal 4-7 mg/100 mL). Apresentava ainda poliúria importante (diurese 4,1 a 9,2 ml/kg/h). Estas alterações implicaram várias correcções e terapêutica de suporte diário com bicarbonato de sódio (máximo de 20 mEq/kg/dia), cloreto de potássio (máximo de 4,5 mEq/kg/dia), suplementos de fosfato e magnésio.

Na investigação laboratorial efectuada ao longo do internamento, tinha alterações sugestivas de anemia macrocítica (Hb variável entre 7,9 e 10,4 g/dl; VGM 95 -104,6 fl.), trombocitopenia (plaquetas $44000-145000^3/\text{mL}$); colestase (TGO 170-284 UI/L; TGP 114-253 UI/L; gama glutamiltransferase 580-944 UI/L; bilirrubina total 1,9 mg/dl; bilirrubina conjugada 1,5 mg/dl) e tubulopatia (poliúria 4,1 a 9,2 ml/kg/h; proteinúria 37 mg/m²/h, hipercaliúria 46 mmol/L; hipercaliúria 27 mg/kg/dia; hipofosfatémia; hipomagnesiémia) e relação lactato/piruvato muito elevada (L/P-68; normal 11-18). No perfil dos aminoácidos plasmáticos e urinários foi encontrada hiperaminoacidúria generalizada; ácidos orgânicos urinários com presença de ácido 3-metilglutacónico.

O estudo da actividade dos complexos enzimáticos da cadeia respiratória mitocondrial foi compatível com um déficit parcial do complexo I (37% de actividade enzimática residual). O estudo molecular do ADN mitocondrial nos tecidos de biópsia muscular, hepática e sangue revelou uma deleção simples de grande tamanho em 80% das moléculas de ADN mitocondrial no tecido hepático, em 66% no músculo e em 90% no sangue. Este rearranjo compreendia 6903 pares de bases e encontrava-se localizado entre os nt-8536 e nt-15439

da molécula do ADN mitocondrial.

No exame histológico do tecido hepático foram encontradas sinais de fibrose porta-porta, com marcada proliferação ductular e infiltrado inflamatório misto e parênquima acinar com esteatose mista. A histologia do tecido renal revelou alterações sugestivas de tubulopatia. A clínica e alterações laboratoriais associadas a uma deleção simples de grande tamanho do ADN mitocondrial conduziram ao diagnóstico de Síndrome de Pearson (SP).

A criança faleceu após 4 meses de internamento na sequência do desequilíbrio electrolítico grave, refractário à terapêutica de suporte.

Discussão

Neste caso, a suspeita inicial foi de patologia renal pois os sintomas mais graves relacionaram-se com alterações electrolíticas e de equilíbrio ácido base. No entanto, o envolvimento multissistémico (hematológico, gastrointestinal, hepático e renal), associado a uma importante hiperlactacidémia com alteração da relação lactato/piruvato, levou-nos a considerar a possibilidade de uma doença mitocondrial.

A anemia macrocítica com vacuolização das células precursoras do sistema hematopoiético da medula óssea constitui um importante achado para o diagnóstico de SP mas estas alterações podem não estar presentes⁷. Alguns doentes podem ter uma anemia macrocítica grave que os torna dependentes de transfusões frequentes. Podem ainda apresentar neutropénia e trombocitopenia de gravidade variável. O quadro hematológico foi pouco relevante, nunca obrigando à realização de transfusões sanguíneas; no entanto apresentava achados compatíveis com SP.

Insuficiência pancreática exócrina⁸, dismotilidade, vômitos, gastroparésia e a pseudo-obstrução são manifestações gastrointestinais características da doença⁹. Estão descritas também manifestações endócrinas de diabetes insulino-dependente^{10,11}.

Alguns doentes têm predominantemente manifestações hepáticas, com esteatose microvesicular, hemossiderose, cirrose e insuficiência hepática. Histologicamente verifica-se dilatação porta, fibrose, proliferação canalicular, colestase, e hemossiderose hepatocelular¹².

O envolvimento gastrointestinal neste caso caracterizou-se por uma colestase mantida, com gama glutamiltransferase e bilirrubinas persistentemente elevadas, associada a uma diarreia crónica e atraso do desenvolvimento estatura-ponderal – provavelmente relacionada com as alterações de dismotilidade.

As alterações histológicas encontradas no tecido de biópsia hepática confirmam o envolvimento deste órgão na doença.

A tubulopatia refractária à terapêutica foi a causa de morte desta criança e o aspecto mais relevante da sua sintomatologia: poliúria com caliúria, calciúria e fosfatúria maciças, sem compromisso da taxa de filtração glomerular. A histologia renal revelou alterações inespecíficas associadas habitualmente a tubulopatias.

O atraso de desenvolvimento é outra forma de apresentação da doença², não sendo evidente neste caso.

O diagnóstico foi estabelecido com base no estudo molecular do ADN mitocondrial nos tecidos muscular, hepático, e sangue. Em todos foi encontrada uma deleção simples de grande tamanho em 66 – 90% das moléculas de ADN mitocondrial.

Os pais não autorizaram a realização de autópsia.

Conclusão

Este caso mostra a importância de se fazer o diagnóstico diferencial com doenças da cadeia respiratória mitocondrial em doentes com manifestações clínicas multissistémicas que não são explicáveis por patologia específica de órgão.

Referências

1. Knerr I, Metzler M, Niemeyer CM, Holter W, Gerecke A, Baumann I *et al.* Hematologic features and clinical course of an infant with Pearson syndrome caused by a novel deletion of mitochondrial DNA. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:948-51.
2. Krauch G, Wilichowski E, Schmidt KG, Mayatepek E. Pearson marrow-pancreas syndrome with worsening cardiac function caused by pleiotropic rearrangement of mitochondrial DNA. *Am J Med Genet* 2002;110:57-61
3. Rotig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Ledest F, Romero N, Schmitz J *et al.* Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest* 1990;86:1601-8.
4. Rotig A, Bougeron T, Chretien D, Rustin P, Munnich A. Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4:1327-30.
5. Lacbawan F, Tiffit CJ, Luban NLC, Schmandt SM, Guerrero M, Weinstein S *et al.* Clinical heterogeneity in mitochondrial DNA deletion disorders: a diagnostic challenge of Pearson syndrome. *Am J Med Genet* 2000;95:266-8.
6. Jakobs C, Danse P, Veerman AJ. Organic aciduria in Pearson syndrome. *Eur J Pediatr* 1991;150:684
7. Morris AA, Lamont PJ, Clayton PT. Pearson's syndrome without marrow involvement. *Arch Dis Child* 1997;77:56-7.
8. Morikawa Y, Matsuura N, Kakudo K, Higuchi R, Koike M, Kobayashi Y. Pearson's marrow-pancreas syndrome: A histological and genetic study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;423:227-31.
9. Haftel LT, LevD, Barash V, Gutman A, Bujanover Y, Lerman-Sagie T. Familial mitochondrial intestinal pseudo-obstruction and neurogenic bladder. *J Child Neurol* 2000;15:386-9.
10. Rotig A, Bessis JL, Romero N, Cormier V, Saudubray JM, Narcy P *et al.* Maternally inherited duplication of the mitochondrial genome in a syndrome of proximal tubulopathy, diabetes mellitus and cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1992;50:364-70.
11. van den Ouweland JM, de Klerk JB, van de Corput MP, Dirks RW, Raap AK, Scholte HR *et al.* Characterization of a novel mitochondrial DNA deletion in a patient with a variant of the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:195-203.
12. Krahenbuhl S, Kleinle S, Henz S, Leibundgut K, Liechti S, Zimmermann A, *et al.* Microvesicular steatosis, hemosiderosis and rapid development of liver cirrhosis in a patient with Pearson's syndrome. *J Hepatol* 1999;31:550-5.