

Lupus Eritematoso Sistémico em doente com Síndrome de Joubert – caso clínico

Tiago Correia¹, Diana Gonzaga¹, Fernanda Manuela², Teresa Temudo³, Paula Matos³, Margarida Guedes³, Lúcia Gomes⁴, M. Guilhermina Reis⁴

RESUMO

O síndrome de Joubert (SJ) é uma patologia autossómica recessiva rara, que resulta de uma anomalia da morfogénese do Sistema Nervoso Central. Clinicamente, cursa com hipotonia, anomalias do ritmo respiratório, apraxia oculomotora, ataxia, e atraso de desenvolvimento psicomotor. Imagiologicamente (TAC, RMN cerebral) caracteriza-se pelo sinal do “dente molar” resultante da agenesia do vermis cerebeloso

Os autores descrevem o caso clínico de uma adolescente com o diagnóstico de SJ em quem se instalou, ao longo de dois meses, o quadro clínico caracterizado por: sintomas constitucionais, microadenopatias, poliartrite, edema e vasculite nos membros inferiores. O seu estudo conduziu ao diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Este caso ilustra a dificuldade do diagnóstico desta patologia auto-imune, sobretudo ocorrendo numa adolescente com atraso mental profundo.

Que seja do conhecimento dos autores, este é o primeiro caso descrito de SJ associado a uma doença auto-imune.

Palavras-chave: Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Joubert

Nascer e Crescer 2007; 16(2): 93-96

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Joubert (SJ) é uma doença neurológica rara, com incidência estimada de 1/100000 nascimentos⁽¹⁾.

¹ Interno Complementar de Pediatria do HGSA EPE

² Chefe de Serviço do HGSA EPE

³ Assistente Hospitalar Graduada do HGSA EPE

⁴ Assistente Hospitalar do HGSA EPE

Tem hereditariedade autossómica recessiva, com a identificação de genes implicados nos cromossomas 6, 9 e 11^(2,3).

A sua patofisiologia é desconhecida, verificando-se um distúrbio da morfogénese do Sistema Nervoso Central (SNC) que envolve sobretudo o cerebelo. Anatomicamente, caracteriza-se por agenesia do vermis cerebeloso, alargamento do quarto ventrículo, pedúnculos cerebelares espessos e alargados, fossa inter-peduncular profunda, entre outras anomalias. São estas alterações morfogénicas que condicionam, em termos imagiológicos (TAC ou RMN), o específico, mas não patognomónico, sinal do “dente molar”.

Clinicamente constata-se uma grande variabilidade fenotípica. É, contudo, relativamente constante a descrição, desde os primeiros meses de vida de: distúrbios do ritmo respiratório, hipotonia e atraso de desenvolvimento psicomotor (ADPM), ataxia e apraxia oculomotora. Podem associar-se outras anomalias (Quadro I) e, apesar de grande variabilidade evolutiva, tem geralmente mau prognóstico tendo a maioria dos doentes atraso mental profundo. As alterações do ritmo respiratório (taquipneia alternada com episódios de apneia) podem ser graves no período neonatal, tendendo, porém, a desaparecer com a idade^(4,5,6).

CASO CLÍNICO

A.R. é uma adolescente do sexo feminino, com 15 anos de idade, filha única de um casal jovem, não consanguíneo. História familiar de doença reumatisal não caracterizada em avô materno, de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) em tia materna e de toxicod dependência paterna.

Os antecedentes pessoais, pré e pós-natais, são irrelevantes.

Aos oito meses, foi referenciada às consultas externas (CE) de Desenvolvimento e Neuropediatria por ADPM. Apresentava, ao exame objectivo, hipotonia axial, sem controlo cefálico, não manipulava objectos, não fixava nem os seguia com o olhar. Aos dois anos de idade era já evidente um síndrome cerebeloso, apraxia oculomotora e atraso mental profundo. A investigação efectuada permitiu estabelecer o diagnóstico de SJ pela identificação imagiológica do sinal do “dente molar” e das anomalias anatómicas a ele subjacentes (Figura 1).

Aos cinco anos, foi referenciada à CE de Nefrologia Pediátrica por episódios recorrentes de infecções do trato urinário (ITU), tendo sido diagnosticado refluxo vesico-ureteral de grau II. Fez profilaxia antibiótica até aos oito anos, não se tendo registado novos episódios desde essa altura. O rastreio de cicatrizes renais por cintigrafia com DMSA foi negativo.

Manteve seguimento regular nas consultas de Desenvolvimento e Neu-



Figura 1 – Imagem de RMN de A.R. com a característica imagem do dente molar

ropediatria, apresentando atraso mental profundo, ataxia sem marcha autónoma, ausência de linguagem, e apraxia oculomotora.

O quadro clínico actual desenvolveu-se ao longo de dois meses com a instalação progressiva de anorexia, astenia e mal-estar. Por episódios de recusa alimentar total com desidratação, foi internada duas vezes no último mês. Apresentava: aspecto geral emagrecido, palidez cutânea, múltiplas cáries dentárias associadas a friabilidade gengival e, posteriormente, adenopatias cervicais e axilares. Sempre apirética.

Inicialmente, admitiu-se que as lesões estomatológicas poderiam justificar a clínica. Foram consideradas outras hipóteses de diagnóstico, entretanto excluídas pelos exames auxiliares de diagnóstico realizados: ITU e outras do-

enças infecciosas (serologias para EBV, CMV e Parvovirus negativas; Prova de Mantoux anérgica); doença inflamatória pélvica – dismenorreia (ecografia de útero e anexos normal); e/ou esofagite por refluxo gastro-esofágico no contexto de doença neurológica (pH-metria normal, não tendo sido realizada endoscopia digestiva alta).

Análiticamente apresentava: anemia normocrómica, normocítica e leucopenia com esfregaço normal; dislipidemia (triglicédeos e VLDL aumentados, apoproteína A1 diminuída, sem outras alterações); elevação da PCR (1,19mg/dl) e da velocidade de sedimentação (75mm/1ªh). A telerradiografia torácica e o ecocardiograma foram normais. Na ecografia abdomino-pélvica foi constatada a existência de líquido livre no espaço de Morrison e escavação pélvica, bem

como a existência de escasso derrame pleural bilateral.

A adolescente teve alta, mantendo vigilância clínica e estando programado prosseguir o estudo etiológico em ambulatório. Entretanto, dez dias após a alta, iniciou febrícula (38°C axilar), recusa alimentar, queda de cabelo, noção de dor articular, edema e manchas purpúricas nos membros inferiores. Com oito dias de evolução, foi reinternada. Ao exame objectivo a salientar: aspecto emagrecido (76% do peso ideal para idade estatural), palidez cutânea, temperatura axilar 38°C, tensão arterial 107/66mmHg (P50), edema do 1/3 inferior de ambas as pernas, lesões purpúricas com a mesma localização e sinais de artrite tibiotársica esquerda, no joelho e cotovelo direitos.

Perante o possível diagnóstico de doença reumatológica, foi realizado o

Quadro I – Comorbilidades associadas ao Síndrome de Joubert

Oftalmologia	Neurologia	Dismorfia	Cardiologia	Outros
Hipopigmentação Retiniana	Autismo	Hipertelorismo	VAB	DRP
Distrofia Retiniana	Discinésias buco-língua-faciais	Epicanto	CIA	Nefronoptise
Coloboma da retina	Epilepsia	Orelhas de inserção baixa	Estenose subaórtica	RVU
Ptoze palpebral	Mielomeningocelelo	Boca grande	HTA	Esteatose/Fibrose hepática
Estrabismo		Protusão lingual		Hepatite
Displasia do nervo óptico		Retrognatia		Atrésia duodenal

CIA (comunicação inter auricular), DRP (Doença renal poliquística), HTA (hipertensão arterial), RVU (Refluxo vesico-ureteral), VAB (válvula aórtica bicúspide)

Quadro II – Estudo imunológico

IgG (mg/dl)	C3 / C4 (mg/dl)	ANA	Anti-DNADs	Anti-cp (GPL/ml)
2350	27 / 2	>1/1280	>1/640	34,9

ANCA, AntiSm, Anti-SS-A, Anti-SS-B, Anti-Ui RNP negativos

Quadro III – Critérios de Classificação de LES – American College of Rheumatology de 1997

Eritema Malar	Pleurite ou pericardite
Lúpus discóide	Nefrite (Proteinúria >0,5g/dia / Cilindros celulares)
Fotosensibilidade	Citopenia
Úlceras orais ou mucocutâneas	Imunoserologia positiva (Anti-DNADs, Anti-fosfolípidos, Anti-Sm)
Encefalopatia (Convulsões / Psicose)	ANA positivo
Artrite não erosiva	

estudo imunológico que revelou: hipergamaglobulinemia, hipocomplementemia e anticorpos antinucleares (ANA), anti-dupla-hélice-de-DNA (anti dsDNA) e anti-cardiolipina fortemente positivos (quadro II). O sedimento urinário apresentava hematúria e proteinúria, confirmada na urina de 24h – proteinúria 24mg/m²/h.

Foi possível estabelecer o diagnóstico de LES, cumprindo os critérios de classificação da Academia Americana de Reumatologia de 1997 (quadro III): nefrite, artrite, pleurite, bicitopenia, imunoserologia positiva incluindo anticorpos anti-dsDNA, anti-cardiolipina e ANA.

O electrocardiograma, o ecocardiograma e o exame oftalmológico foram normais. Não foi possível a realização de provas de função respiratórias por incapacidade de colaboração da doente. A ecografia renal evidenciou rins de dimensões normais, com córtex hiperecogénico, aumento da diferenciação corticomedular e escassa lâmina de líquido livre perirrenal. O estudo anatomo-patológico da biopsia renal classificou as alterações encontradas como glomerulonefrite proliferativa difusa de grau IV.

Iniciou tratamento com prednisona (1mg/kg/dia) associado a ciclos de ciclofosfamida (500mg/m²). Foram previstos inicialmente seis ciclos quinzenais ou mensais de acordo com a tolerância, e posteriormente trimestrais ou semestrais em conformidade com a actividade da doença.

Após início da terapêutica, verificou-se melhoria rápida e franca dos sintomas constitucionais (humor, apetite, interacção, actividade), apirexia desde o primeiro dia de corticoterapia e regressão do edema, da púrpura dos membros inferiores e dos sinais inflamatórios articulares.

Na evolução verificou-se a redução da proteinúria e correcção da anemia. Manteve leucopenia com períodos de agravamento (possível efeito secundário do tratamento com ciclofosfamida). Registou-se uma normalização progressiva dos títulos de ANA, anti-dsDNA, imunoglobulinas (Ig's), C3 e C4 (quadro IV). Como complicação há a relatar, após o quinto ciclo de ciclofosfamida, a reacção de herpes-zoster torácico, que evoluiu favoravelmente com tratamento antivírico.

DISCUSSÃO

O LES é uma patologia multissistémica, episódica, com base auto-imune caracterizada pela existência de auto-anticorpos anti-nucleares e anti-DNA. A etiologia subjacente a esta desregulação imune não é totalmente compreendida, sendo, contudo, claramente multifactorial. É inequívoca a influência de factores hereditários, ilustrado pela agregação familiar de casos de LES e pela maior incidência em alguns tipos de HLA (B8, DR2 e DR3). Influências hormonais justificam a preponderância do sexo feminino, sobretudo após a puberdade. Factores ambientais, nomeadamente as infecções víricas, podem funcionar como despoletadores da resposta imune. Outras anomalias, como defeitos da apoptose e defeitos da remoção de imunocomplexos, têm sido adiantadas como intervenientes na patogénese desta patologia^(7,8,9).

Frequentemente, a sua apresentação é insidiosa e inespecífica o que leva a que atrasos do diagnóstico sejam relativamente comuns até que haja envolvimento de um dos principais órgãos-alvo^(7,8,9).

Quadro IV – Evolução dos parâmetros analíticos

	18/7	13/9	2/10	16/10	20/11	22/11	18/12	2/2
Sangue								
GR(10 ⁶ /µL)	3,14	3,59	3,64		3,71	3,52	3,71	4,08
Hb (g/L)	9,2	12,1	11,9	11,7	12,1	11,1	11,8	13,9
Leu (/µL)	3,35	5,9	4,8	4,12	3,30	1,57	2,93	5,48
Pla (/µL)	147	302	285	262	213	191	157	224
VS (mm)	75	41			45		36	22
Urina								
Prot/Cr (mg/mg)		1,5	0,37				0,45	0,2
GR (/cpo)	5-10		10-25			5-10	5-10	25-50
Leu (/cpo)			10-25			2-5	10-25	2-5
Imunologia								
ANA	>1/1280	1/640		1/320				1/160
DNAds	>1/640	1/80		1/80				1/40
C3 (mg/dl)	27	72		102				73
C4 (mg/dl)	2	8		11				4

Os ciclos de ciclofosfamida foram realizados após cada uma das colheitas cujos resultados são apresentados à excepção de 22/11, altura em que ocorreu como complicação Herpes zoster torácico.

No caso apresentado, esta clínica constitucional, inespecífica, e insidiosa instalou-se numa doente portadora de doença rara do SNC, sem capacidade de comunicação e com comorbilidades associadas, o que poderá ter atrasado o diagnóstico. As lesões vasculíticas dos membros inferiores e a artrite vieram completar e fazer integrar as restantes alterações clínicas e analíticas características de LES e a valorização da história familiar. Para além das anomalias que fazem parte dos critérios de classificação, os sintomas constitucionais, a febrícula, a alopecia, as adenopatias, a elevação da VS e a dislipidemia enquadram-se nesta patologia.

A associação destas duas patologias raras, o SJ, com uma incidência estimada de 1/100000 nascimentos¹ e o LES, com 0,5-0,6/100000 crianças por ano, não foi encontrada na revisão bibliográfica efectuada. Da mesma forma não conhecemos casos de associação de SJ a outras vasculites ou a qualquer outra doença auto-imune. Prevalece a questão se esta associação clínica poderia ter uma comum base patofisiológica ou ser meramente casual.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND JOUBERT SYNDROME – CASE REPORT

ABSTRACT

Joubert Syndrome (JS) is a rare autosomal recessive disorder, resulting from an anomaly of the central nervous system's morphogenesis. It is characterized by hypotonia, oculomotor apraxia, neonatal respiratory abnormalities pattern

and a development delay. Its radiological (cerebral CT, MRI) hallmark is the "molar tooth sign".

The authors present the case of a teenager girl with JS, who experienced constitutional signs for two months accompanied by microadenopathies, polyarthritides, edema and vacuities in lower limbs. Laboratory investigation allowed us to diagnose a Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

The present case underlines the diagnostic difficulties of this autoimmune disease, especially when it occurs in a person with severe mental retardation.

As far as the author's acquaintance on this matter, it is the first JS case in association with an autoimmune disease.

Key-words: Systemic Lupus Erythematosus, Joubert Syndrome

Nascer e Crescer 2007; 16(2): 93-96

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke em: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/joubert/joubert.htm>. Last updated February 13, 2007.
2. Armero CE, Cabo PG, Martínez FP. Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas. Clasificación, aspectos genéticos y fisiopatología. REV NEUROL 2005,41 (7): 409-422.
3. Louis CM, Gleeson JG. Genetic basis of Joubert syndrome and related disorders of cerebellar development. Human Molecular Genetics 2005, vol 14, No. review Issue 2

4. Martínez ER, Catroviejo IP. Síndrome de Joubert. Presentación de cuatro casos com evolución favorable. REV NEUROL 2002; 35 (10): 918-921
5. Barreirinho S, Teixeira J, Moreira N, Bastos C, Gonçalves S, Barbot C. Síndrome de Joubert: revisión de 12 casos. VER NEUROL 2001; 32 (9): 812-817
6. Pérez BC, Jáen AF, Bermejo AM, Castroviejo IP. Síndrome de Joubert: presentación de cinco casos. VER NEUROL 1998; 26 (152): 548-550
7. Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. Current opinion in Rheumatology 2004, 16: 577-587.
8. Klein-Gitelman MS, Miller ML. Systemic Lupus Erythematosus. In: Behrman, Kliegman, Jenson, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. USA: Elsevier Saunders. P. 809-813
9. Petty RE, Laxer RM. Systemic Lupus Erythematosus. In: Canidy, Retty, Laxer, Lindsley, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. USA: Elsevier Saunders. P. 342-441.
10. Tracy V, Ting and Philip J. Hashkes. Update on childhood vasculitides. Current opinion in Rheumatology 2004, 16: 560-565

CORRESPONDÊNCIA

Tiago Correia
Serviço de Pediatria – HGSA, EPE
Largo do Professor Abel Salazar
4099-001 Porto
Telefone: 222 077 500