

# Condrodisplasia punctata ligada ao cromossomo X tipo 1 (CDPX1) - relato de caso com fenótipo atípico

Ana Clara Sueno Toda<sup>1</sup>  Milena Franco de Pontes<sup>1</sup>  Laura de Paula Miguel<sup>1</sup>  Maria Julia Calheiros Santos Diniz<sup>1</sup>  João Victor Riposati Canedo<sup>1</sup>  Patricia Salmona<sup>2</sup>  Guido de Paula Colares Neto<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina. Centro Universitário São Camilo – CUSC. São Paulo/SP, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Infantil Darcy Vargas. São Paulo/SP, Brasil.

E-mail: guido.neto@prof.saocamilo-sp.br

## Resumo

A condrodisplasia punctata (CDP) é um grupo de displasias ósseas caracterizadas por calcificações puntiformes nas cartilagens, principalmente epifisárias. Entre as várias formas de CDP, a ligada ao X é rara e foi descrita em 50 pacientes do sexo masculino na literatura. O objetivo deste estudo é descrever um caso atípico de CDPX1 e compará-lo com a literatura prévia. Pré-escolar, sexo masculino, quatro anos, nascido a termo, pequeno para a idade gestacional e sem casos semelhantes na família. Ele evoluiu com baixa estatura desproporcionada, eutrofia, escoliose cervical e dorsal com *pectus carinatum*, assimetria discreta em membros inferiores, hipertelorismo ocular com esclera azul-acinzentada e queda de cabelo. Não apresentou fraturas ou dores ósseas e teve desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade. Os exames não mostraram alterações no perfil osteometabólico nem nos hormônios hipofisários. O cariótipo foi 46,XY e o painel genético para displasias esqueléticas mostrou uma variante patogênica em hemizigose no gene ARSL (*Arylsulfatase L*) chrX:2.934.859 C>T (p.Trp581\* ENST00000381134) com diagnóstico de condrodisplasia punctata ligada ao cromossomo X do tipo 1. A CDPX1 está diretamente relacionada à deficiência da atividade da enzima ARSL, o que pode resultar em alterações de desenvolvimento neuropsicomotor, perda auditiva e episódios de insuficiência respiratória. No entanto, estas características não foram apresentadas pelo probando. Assim, o probando apresenta uma forma mais branda de CDPX1. O diagnóstico precoce de displasias esqueléticas como a CDPX1 é importante para o acompanhamento ambulatorial adequado, aconselhamento familiar e prevenção do desenvolvimento de comorbidades a longo prazo.

**Palavras-chave:** Genética. Condrodisplasia Punctata. Criança.

## INTRODUÇÃO

A condrodisplasia punctata (CDP) corresponde a um grupo heterogêneo de displasias esqueléticas, caracterizadas por alterações no crescimento e desenvolvimento dos tecidos cartilagenoso e ósseo. Apesar de ser considerada uma doença rara, o diagnóstico precoce é extremamente necessário no manejo terapêutico desses pacientes. A CDP descreve a apa-

rência radiográfica de pontilhado cartilagenoso anormal, resultado da deposição anormal de cálcio durante a formação óssea endocondral. Este fenômeno radiográfico é observado numa série de doenças, como, erros inatos do metabolismo (EIM), anormalidades no metabolismo da vitamina K e anomalias cromossômicas, bem como numa série de síndromes raras. No

entanto, o caso estudado no presente relato, possui uma peculiaridade em sua apresentação que o diferencia da conformação da maioria, ausência de lesões puntiformes na imagenologia. A CDP inclui diversas formas de manifestação clínica, cujas variantes fenotípicas estão relacionadas ao tipo de variante patogênica e ao padrão de herança genética. Destacam-se a forma autossômica dominante (doença de *Conradi-Hünnermann*), as formas ligadas ao X, podendo ser recessiva (CDPX1 - OMIM#302950) ou dominante (CDPX2 ou doença de *Conradi-Hünnermann-Happle* - OMIM#302960) e a forma autossômica recessiva (rizomélica). A condrodysplasia punctata 1 ligada ao X (CDPX1) é caracterizada por epífises pontilhadas, braquifalanga (encurtamento das falanges distais) e hipoplasia nasomaxilar<sup>1</sup>.

De acordo com o artigo de Figueirêdo, S. da S. *et al.*<sup>2</sup>, o padrão de herança ligada ao X, a forma recessiva resulta de um problema no gene *E da arilsulfatase*, enquanto a forma dominante é consequente a um defeito na via de biossíntese do colesterol. As formas autossômicas estão ligadas a alterações no metabolismo peroxis-

somal, responsável pela oxidação de diversos compostos, biossíntese do colesterol, ácido biliar e síntese de plasmalogênio.

A principal característica dos pacientes afetados pela CDP são as calcificações puntiformes da cartilagem, principalmente epifisárias, relacionadas ao encurtamento dos membros. Além disso, podem apresentar catarata, alopecia, alterações de crescimento e sistema nervoso, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e ictiose<sup>1,2,3</sup>.

Quanto ao diagnóstico da CDP, a suspeita clínica é realizada através da associação entre os achados clínicos e radiológicos típicos da doença, mas alterações bioquímicas, como os níveis reduzidos de plasmalogênio, podem ser elucidativas nas formas autossômicas, como a condrodysplasia punctata rizomélica. Apesar disso, a confirmação diagnóstica é realizada através da análise molecular<sup>1</sup>.

Neste relato de caso, temos o objetivo de descrever um caso atípico de CDPX1 que apresentou adequado desenvolvimento psicomotor e ausência de fraturas ósseas e insuficiência respiratória compará-lo com a literatura prévia.

## RELATO DE CASO

Pré-escolar, quatro anos, sexo masculino, nascido a termo, pequeno para a idade gestacional, com pais não consanguíneos e sem casos semelhantes na família, foi admitido no Hospital Infantil Darcy Vargas em São Paulo.

Posteriormente, evoluiu com baixa estatura desproporcionada (escore z de estatura -2,9 desvios-padrão e relação estatura sentada/estatura < -2,5 desvios-padrão), eutrofia (escore Z de índice de massa corpórea 0,85 desvios-padrão), escoliose cervical e dorsal com *pectus carinatum*, assimetria discreta em membros inferiores (esquerdo maior que o direito), hipertelorismo ocular com esclera azul-acinzentada e queda de cabelo - Figura 1. Além disso, evoluiu com desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade, avaliados pelo Teste de Denver aplicado amplamente em consultas de puericultura.

Apesar das deformidades na coluna, ele não apresentou fraturas, fraqueza muscular ou dores ósseas, além disso o paciente também havia

ingesta de cálcio elementar e vitamina D adequados para a idade.

Os exames laboratoriais não apresentaram alterações no perfil osteometabólico ou nos níveis dos hormônios hipofisários.

A radiografia simples de esqueleto, foi evidenciada escoliose cervical inferior e dorsal à esquerda, com aumento do ângulo cérvico-dorsal, anomalias múltiplas espôndilo-costal na coluna dorsal, superior e média, assimetria entre membros inferiores de 0,1cm e pé valgos com varismo falangeano distal no quarto e quintodédos - Figura 2.

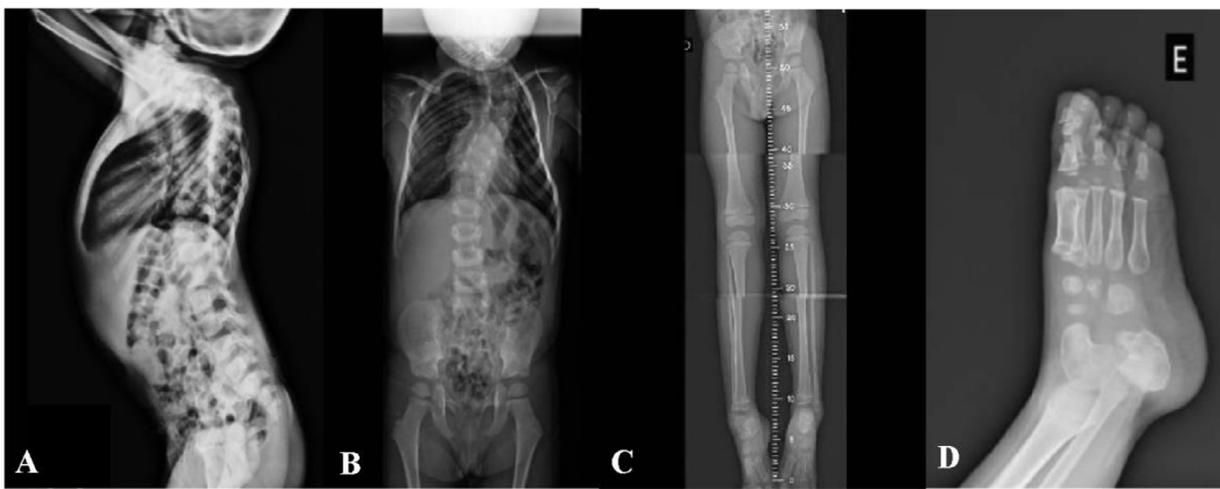
Cariótipo 46,XY [50] e o painel genético NGS para displasias esqueléticas evidenciou uma variante patogênica em hemizigose no gene *ARSL (Arylsulfatase L - (OMIM \*300180)) chrX:2.934.859 C>T (p.Trp581\* ENST00000381134)* com diagnóstico de condrodysplasia punctata ligada ao cromossomo X tipo 1.

Atualmente, o paciente está em acompanhamento multidisciplinar com tratamento conser-

vador na genética, endocrinologia, ortopedia e oftalmologia com boa evolução clínica.



**Figura 1** – A e B - Escoliose cervical e dorsal com *pectus carinatum*; C: hipertelorismo ocular com esclera acizentada.



**Figura 2** – A e B - Radiografia de colunatoracolombar evidenciando escoliose cervical inferior e dorsal à esquerda e anomalias espôndilo-costais; C: escanometria com assimetria entre membros inferiores; D: pé valgo com varismo falangeano distal no quarto e quinto pododáctilos.

## DISCUSSÃO

As condrodisplasias são um grupo de desordens raras e hereditárias do desenvolvimento e crescimento esquelético, caracterizadas por heterogeneidade genética e clínica. Os pacientes afetados apresentam baixa estatura e/ou deformidades esqueléticas, comumente manifestando membros desproporcionalmente curtos e/ou alterações na coluna vertebral, como escoliose, cifose e lordose. Essas condições têm origem em variantes patogênicas em genes essenciais ao processo de ossificação endocondral, que é responsável pelo crescimento esquelético. Embora sejam tipicamente descritas como desordens dos componentes cartilagosos do esqueleto em desenvolvimento, outros tecidos também podem ser afetados<sup>4,5</sup>.

As variantes patogênicas que causam condrodisplasias atuam por meio de diversos mecanismos, envolvendo genes que codificam diferentes tipos de proteínas, tais como fatores de transcrição, reguladores de crescimento, proteínas da matriz cartilaginosa, receptores de membrana, enzimas modificadoras e transportadores de íons.

Um dos genes envolvidos na formação do sistema musculoesquelético é o gene *Arylsulfatase L*. Ele é responsável pela codificação da enzima *arilsulfatase L*, que pertence ao grupo das sulfatases, enzimas que desempenham um papel essencial no processamento de moléculas contendo grupos químicos chamados sulfatos. Essas sulfatases têm relevância significativa no desenvolvimento das cartilagens e dos ossos. A *arilsulfatase L* localiza-se no aparelho de Golgi intracelular, uma estrutura encarregada de modificar enzimas e proteínas recém-produzidas. Apesar disso, a sua função específica ainda não está completamente esclarecida<sup>6,7</sup>.

De acordo com o artigo de Braverman, NE et al.<sup>3</sup>, a CDPX1 é uma doença genética que deve ser considerada como suspeita em um indivíduo do sexo masculino com achados clínicos e radiográficos específicos, como: Escoliose cervical inferior e dorsal de convexidade para a esquerda; Aumento do ângulo cervico-dorsal; Anomalias múltiplas espôndilo-costal na coluna dorsal superior e média; Val-

gismo dos pés + varismo falangeano distal no quarto e quinto pododáctilos. Os sinais clínicos característicos incluem braquitelefalangia, hipoplasia nasomaxilar, hipoplasia da espinha nasal anterior, base nasal achatada, narinas em formato de meia lua e, em alguns casos, sulcos verticais dentro das asas do nariz. Além disso, os pacientes com CDPX1 apresentam baixa estatura após o nascimento e podem apresentar atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e alterações respiratórias. O paciente descrito apresenta alterações esqueléticas características da doença, mas não apresenta comorbidades associadas, apresentando, nesta idade, um fenótipo mais brando.

Nas radiografias simples, são evidenciadas as epífises pontilhadas. O padrão de pontilhado é simétrico e dependente da idade, desparecendo após a ossificação epifisária normal por volta dos dois a três anos de idade. Desta forma, o paciente descrito não apresentaria este sinal importante para o diagnóstico radiológico neste momento. Além disso, uma forma triangular invertida é visualizada nas falanges distais, com pontilhado lateral no ápice. Anormalidades vertebrais são comuns, com vértebras displásicas, hipoplásicas e fendidas coronais ou sagitais, podendo resultar em complicações como cifose cervical, estenose cervical e instabilidade atlantoaxial, que estão presentes no paciente descrito<sup>3,8</sup>.

Também, pode ocorrer calcificações anômalas em estruturas não normalmente ossificadas, como a laringe, traqueia e brônquios principais, causando estenose, o que não foi visualizado no paciente estudado<sup>3,8</sup>.

Esses achados clínicos, associados a características radiográficas específicas, podem ajudar a direcionar o diagnóstico correto e apropriado manejo clínico desses indivíduos. Apesar disso, a confirmação diagnóstica ocorre com uso de métodos de análise molecular. Atualmente, diante da suspeita clínica de displasia esquelética, há disponibilidade de painéis de sequenciamento gênico NGS, que incluem genes envolvidos no desenvolvimento do tecido cartilaginoso e ósseo, tem ajudado na elucidação

diagnóstica, como no paciente relatado<sup>9</sup>.

Apesar da ausência de tratamentos específicos para esta condição genética, mesmo em casos mais leves, a conduta é expectante com tratamento e monitoramento de possíveis comorbidades. O comprometimento respiratório deve ser avaliado através de polissonografia e avaliação cardiorrespiratória. Alterações na coluna toracolombar devem ser monitoradas com radiografias regulares. A estenose da coluna cervical e instabilidade cervical devem ser avaliadas a fim de definir a necessidade de descompressão cirúrgica ou cirurgias

corretivas da coluna. Além disso, a audiometria e a avaliação visual devem ser avaliadas anualmente. No caso relatado, por conta do diagnóstico precoce, o paciente se beneficiou ao receber um tratamento envolvendo uma equipe multidisciplinar. Esse acompanhamento preveniu que diversas complicações como, problemas respiratórios, cardíacos e neurológicos fossem desenvolvidos. Vale ressaltar que o aconselhamento genético é fundamental no acompanhamento de doenças raras e deve ser realizado com a família, responsáveis e o próprio paciente<sup>3</sup>.

## CONCLUSÃO

De acordo com o relato de caso, percebemos que o diagnóstico precoce de displasias esqueléticas como a CDPX1 é importante para o acompanhamento ambulatorial adequado, aconselhamento familiar e prevenção do desenvolvimento de comorbidades a longo pra-

zo. Apesar da apresentação mais branda da doença, o reconhecimento desses achados clínicos e radiográficos possibilitou a condução clínica adequada e o estabelecimento de um plano de cuidados multidisciplinar para o paciente em questão.

## Declaração do autor CREdiT

Conceituação: Toda, ACS; Neto, GPC. Metodologia: Toda, ACS; Neto, GPC. Validação: Toda, ACS; Neto, GPC. Investigação: Toda, ACS; Pontes, MF; Miguel, LP; Diniz, MJCS; Canedo, JVR. Recursos: Ana Clara Sueno Toda, ACS; Pontes, MF; Miguel, LP; Diniz, MJCS; Canedo, JVR. Elaboração do rascunho original: Toda, ACS; Pontes, MF; Miguel, LP; Diniz, MJCS; Canedo, JVR. Redação-revisão e edição: Neto, GPC. Visualização: Toda, ACS; Neto, GPC. Orientação: Neto, GPC. Administração do projeto: Neto, GPC.

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Irving MD, Chitty LS, Mansour S, Hall CM. Chondrodysplasia punctata: a clinical diagnostic and radiological review. *Clin Dysmorphol*. 2008 Oct;17(4):229-41. doi: 10.1097/MCD.0b013e3282f44043. PMID: 18799974.
2. Figueirêdo SS, Araújo JS, Kozan JEM, Santos NCL, Tanganeli V. Condrosplasia punctata rizomélica: relato de caso e breve revisão da literatura. *Radiologia Brasileira*. 2007;40(1):69-72. doi: 10.1590/S0100-39842007000100018.
3. Braverman NE, Bober MB, Brunetti-Pierri N, Suchy SF. Chondrodysplasia Punctata 1, X-Linked. 2008 Apr 22 [updated 2020 Oct 15]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. PMID: 20301713.
4. Schwartz NB, Domowicz M. Chondrodysplasias. In: Martini L, editor. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2004. p. 502-509. ISBN: 9780124755703.
5. Brunetti-Pierri N, Andreucci MV, Tuzzi R, Vega GR, Gray G, McKeown C, et al. X-linked recessive chondrodysplasia punctata: spectrum of arylsulfatase E gene mutations and expanded clinical variability. *Am J Med Genet A*. 2003 Mar 1;117A(2):164-8. doi: 10.1002/ajmg.a.10063. PMID: 12567415.
6. Daniele A, Parenti G, d'Addio M, Andria G, Ballabio A, Meroni G. Biochemical characterization of arylsulfatase E and functional analysis of mutations found in patients with X-linked chondrodysplasia punctata. *Am J Hum Genet*. 1998 Mar;62(3):562-72. doi: 10.1086/301764. PMID: 9497243; PMCID: PMC1376941.
7. Nino M, Matos-Miranda C, Maeda M, Chen L, Allanson J, Armour C, et al. Clinical and molecular analysis of arylsulfatase E in patients

with brachytelephalngic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr 15;146A(8):997-1008. doi: 10.1002/ajmg.a.32264. PMID: 18348268.

8. Ochiai D, Takamura K, Nishimura G, Ikeda T, Yakubo K, Fukuiya T. Prenatal diagnosis of cervical spinal cord compression in chondrodysplasia punctata brachytelephalngic type: A case report and literature review. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2013 Dec;53(4):160-2. doi: 10.1111/cga.12053. PMID: 24712475.

9. Kim SJ, Lee SM, Choi JM, Jang JH, Kim HG, Kim JT, et al. Genetic analysis using a next generation sequencing-based gene panel in patients with skeletal dysplasia: A single-center experience. *Front Genet*. 2021;12:670608. doi: 10.3389/fgene.2021.670608.

Recebido: 30 agosto 2023.

Aceito: 12 março 2024.

Publicado: 27 maio 2024.