

Giselle Rodrigues de Sant'Anna¹
Robiany Geraldine Lobbo Piller²
Márcio Augusto de Oliveira³
Danilo Antônio Duarte⁴

Cockayne Syndrome: Case Report

| Síndrome de Cockayne: relato de caso

ABSTRACT | *Introduction: Cockayne syndrome is a genetic disease with autosomal recessive inheritance pattern. Patients with this syndrome have delayed growth and development, short stature, premature aging, neurological abnormalities, photosensitivity, delayed eruption of deciduous, congenital missing permanent teeth, macrodontia, alveolar processes partial atrophy and dental caries. It can be caused by mutations in two genes, ERCC8 and ERCC6, located on chromosomes 5 and 10, respectively, resulting in two types: CS-A mutation in ERCC8 and CS-B mutation in ERCC6 causing sensitivity to ultraviolet light, secondary to deficiency in DNA repair. Aim: Present to health sciences community, Cockayne's syndrome using a clinical report. Case Report: We present a patient, male, 42 months, 72cm height, 8100 kg and head circumference of 42 cm. Marked photosensitivity was observed in exposed skin, and mild mental retardation. Intraoral can be observed the lack of hygiene, gingivitis, early childhood dental caries and dental alveolar abscess.*

Keywords | *Cockayne Syndrome; Photosensitivity disorders; Dental caries.*

RESUMO | *Introdução: Síndrome de Cockayne é uma doença genética com padrão de herança autossômica recessiva. Pacientes portadores têm crescimento e desenvolvimento retardados, baixa estatura, senilidade precoce, anormalidades neurológicas, fotossensibilidade, erupção retardada dos dentes decíduos, falta congênita dos dentes permanentes, macrodontia, atrofia parcial dos processos alveolares e cárie. Pode ser causada por mutações em dois genes, ERCC8 e ERCC6, localizados nos cromossomos 5 e 10, respectivamente, resultando nos tipos: SC-A com mutação no ERCC8 e SC-B com mutação no ERCC6, causando sensibilidade à luz ultravioleta, secundária à deficiência no reparo do DNA. Objetivo: Apresentar à comunidade das ciências da saúde a Síndrome de Cockayne por meio de caso clínico. Relato do caso: Apresentamos relato de paciente, sexo masculino, 42 meses, altura 72cm, 8.100kg e perímetro cefálico 42cm. Observou-se fotossensibilidade em toda a pele exposta, retardo psicomotor e mental. Na cavidade bucal, constatou-se falta de higiene, gengivite, cárie de acometimento precoce e abscesso dentoalveolar.*

Palavras-chave | *Síndrome de Cockayne; Transtornos de fotossensibilidade; Cárie dentária.*

¹Cirurgiã-dentista especialista em Odontopediatria da Secretaria de Saúde do Município de Barueri; professora adjunta de Odontopediatria da Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, Brasil.

²Cirurgiã-dentista especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial do Hospital Dr. Francisco Moran, São Paulo, Brasil.

³Cirurgião-dentista especialista em pacientes com necessidades especiais, da Secretaria de Saúde do Município de Barueri, São Paulo, Brasil.

⁴Professor titular de Odontopediatria da Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO |

A *Síndrome de Cockayne* é um distúrbio raro, autossômico recessivo, de patogênese desconhecida com prejuízo no crescimento e disfunção progressiva neurológica. Cockayne, em 1936, descreveu essa síndrome após observação de duas crianças com nanismo, atrofia e surdez⁶.

Essa síndrome se manifesta com uma frequência de 1 a cada 100 000 nascidos vivos podendo ser causada por mutação em diferentes genes, o CKN1 ou o ERCC8 (Excision-Repair Cross-Complementing, Grupo 8) em 25% dos casos, e o ERCC6 (Excision-Repair Cross-Complementing, Grupo 6) em 75% dos casos, localizados no cromossomo 5 e 10q11, respectivamente. Esses defeitos originam um distúrbio na reparação do DNA acoplado à transcrição, o que gera duas subdivisões fisiopatológicas: SC-A para o ERCC8 e SC-B para o ERCC6¹⁸. Tem sido associada a mutações nos genes XPB (Xeroderma pigmentoso B), XPD (Xeroderma pigmentoso D) e XPG (Xeroderma pigmentoso G)^{10,12,25}.

O espectro de fenótipos da *Síndrome de Cockayne* inclui: SC tipo I, forma “clássica”; CS tipo II, que, na verdade, pode tratar-se de uma doença completamente diferente, mas a heterogeneidade alélica com a SC (forma grave com sintomas neonatais conhecida como síndrome cérebro oculofacial (SCOF) ou síndrome Pena-Shokeir tipo II); SC tipo III, uma forma mais branda, também conhecida como xeroderma pigmentosa – *Síndrome de Cockayne* (XP-CS)².

No nível bioquímico, observa-se defeito no mecanismo de reparo do DNA danificado, induzido pela radiação ultravioleta em genes ativos, envolvidos com o processo de transcrição responsável pelo eritema persistente que caracteriza a fotossensibilização^{15,26}.

Como características mais importantes, destacam-se: gestação e parto sem particularidades; peso ao nascimento normal; dermatite por fotossensibilidade, que começa em torno dos seis meses de idade. O retardo de crescimento com nanismo e cifose; alterações neurológicas, como microcefalia, retardo mental, retinite pigmentosa, atrofia óptica, sinais de comprometimento do neurônio motor superior e cerebelo de progressão lenta também são características apresentadas. Pode-se ainda notar aspecto característico do rosto, como nariz em bico de “papagaio” e dermatite seborreica na face em forma de asa de borboleta; deterioração progressiva com cegueira, surdez e morte por inanição, além de complicações infecciosas na adolescência ou na terceira década de vida^{8,11}.

A síndrome apresenta dados genéticos compatíveis com herança autossômica recessiva, estando associada

a diversos transtornos, como hiperbetalipoproteinemia, hiperinsulinemia, nefropatia e níveis baixos de glicose no sangue, anormalidades na regulação da glicose sanguínea, neuropatia periférica, com diminuição da velocidade de condução nervosa e desmielinização segmentar^{8,11}.

As manifestações orais apresentadas são atraso na erupção dos dentes decíduos, variando de seis meses a quatro anos, de acordo com os casos relatados; ausência congênita de vários dentes permanentes (oligodontia); macrodontia parcial, principalmente os incisivos centrais; hipoplasia dental; raízes curtas; aumento da incidência de cárie; palato profundo; atrofia do processo alveolar; prognatismo mandibular e hipoplasia condilar^{1,10,20,23}.

Este trabalho tem por objetivo apresentar um relato de caso dessa entidade rara, hereditária, que cursa com alterações neurológicas, oculares, dermatológicas e odontológicas.

RELATO DE CASO |

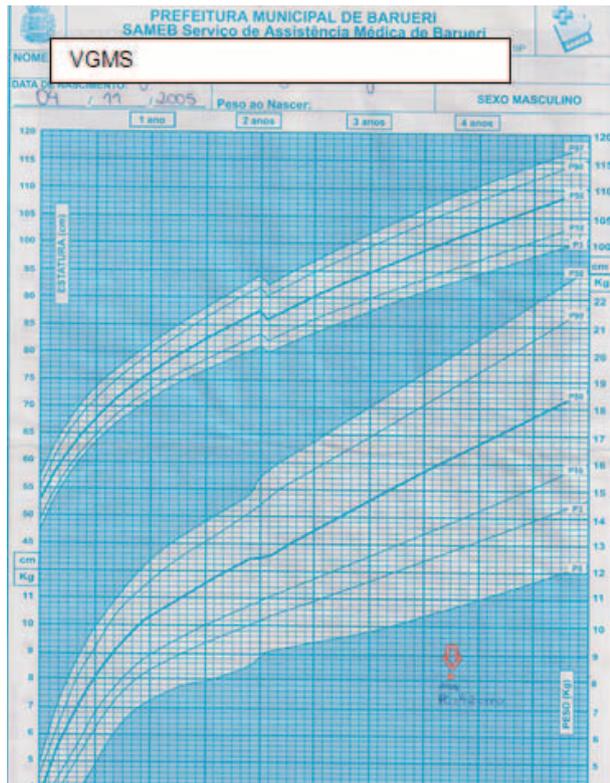
O relato deste caso clínico foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Cruzeiro do Sul (CEP-UNICSUL), sob o Protocolo nº 059/2010.

VGMS, três anos e seis meses, sexo masculino, branco, compareceu ao setor de Odontopediatria da Secretaria Municipal de Saúde de Barueri, São Paulo, encaminhado pela Pediatria, pelas condições bucais com diagnóstico pelo geneticista de SC.

Na coleta de dados da história médica, o responsável informou que VGMS nasceu a termo de 38 semanas após gestação considerada de risco, devido a hipotireoidismo da mãe, de parto hospitalar do tipo normal, medindo 43cm e pesando 2,270kg.

Até os dois meses de idade, a família não havia observado qualquer alteração em desenvolvimento, porém surgiram algumas manchas amarronzadas na pele do bebê, levando-o ao Serviço de Pediatria, que, por sua vez o encaminhou para os Serviços de Genética e Dermatologia. Aos seis meses de vida, apareceram manchas brancas nos olhos, vermelhidão e perda dos cílios, o que impulsionou a família a procurar o Serviço de Oftalmologia. Aos 15 meses, foi diagnosticada catarata total no olho direito e glaucoma congênito. Ademais, VGMS, por consequência da síndrome, apresenta retardo de crescimento, sendo acompanhado pelo Serviço de Nutrição.

Figura 1 – Curva pondero-estatural de crescimento e desenvolvimento



*A seta aponta percentil abaixo de p0.

No momento da consulta odontológica, VGMS, aos 42 meses, apresentava 72cm de altura, 8,100kg de peso e perímetro cefálico de 42cm, estando abaixo de percentil p0 na curva de crescimento e desenvolvimento (Figura 1). A criança também se apresentava com dermatite generalizada por fotossensibilidade (Figuras 2 e 3).

Figura 2 – Dermatite generalizada por fotossensibilidade na área da face

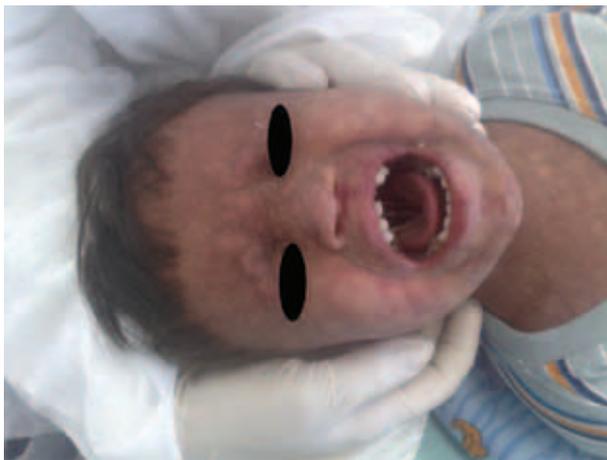


Figura 3 – Dermatite generalizada por fotossensibilidade na área dos membros superiores



Apesar da idade, a criança ainda conservava hábito de sucção nutritivo noturno por mamadeira, sem higienização a seguir. Constataram-se, ao exame clínico, lesões cáries cavitadas de desenvolvimento agudo do tipo rampante (Figura 4) nos elementos 54, 52, 51, 61, 62, 64, 74 e 84. Estavam ausentes na cavidade oral os elementos 55, 65, 75 e 85, representando o retardo de erupção característico da SC. Nos elementos 51 e 61, constatou-se a presença de abscesso dentoalveolar.

Figura 4 – Cárie de acometimento precoce decorrente de hábito de sucção nutritivo noturno



Como tratamento, foi proposto o controle da doença de forma invasiva e quimioterápica, na fase de adequação do meio bucal, na qual se realizou tratamento endodôntico

dos elementos 51 e 61 (Figura 5) com sepultamento radicular deste último com ionômero de vidro modificado por amálgama de prata.

A opção pelo sepultamento, nesse elemento anterior, deveu-se ao fato de a estrutura coronária remanescente, após a remoção de cárie e o término do tratamento endodôntico, apresentar-se insuficiente. Para os demais dentes, nessa fase de adequação ao meio e comportamental, optou-se pelo tratamento restaurador atraumático, com uso de cimentos ionoméricos nos demais elementos.

Figura 5 – Proteção nos olhos, como protocolo no atendimento, em função da sensibilidade ocular diante da iluminação pelo refletor



Para o controle das desmineralizações, enquanto o núcleo familiar se empenhava na remoção dos hábitos nocivos, instituiu-se o uso de aplicações semanais tópicas de gel acidulado de flúor, intercaladas por aplicações de gel aquoso de clorexidina 2% e solução de polivinil pirrolidona iodo (PVP-I) 10% para o controle microbiológico.

DISCUSSÃO |

Cantani *et al.*³, numa revisão em 129 casos relatados na literatura, e Nance e Berry¹⁷, apresentando cinco pacientes por eles diagnosticados e 135 casos da literatura, definiram as características clínicas da SC, destacando: retardo no crescimento e desenvolvimento; catarata; alterações dermatológicas; cárie e retardo da erupção dentária, como

o observado neste caso relatado. Os referidos autores^{3,17} comentam a importância dos ensaios bioquímicos do metabolismo do ácido nucleico, ajudando na definição desse quadro.

A avaliação e tratamento do paciente com diagnóstico de SC inclui cuidadosa coleta de dados da história, focalizando, particularmente, as áreas neurológica, oftalmológica, dermatológica e odontológica¹¹.

O manejo da SC é puramente sintomático e preconiza-se uma abordagem multidisciplinar do paciente, estando o cirurgião-dentista presente nesse procedimento, visto que as manifestações bucais compõem o quadro síndrômico. Devido à fotossensibilidade, aconselha-se a não exposição solar¹¹. Para tanto, um protocolo de atendimento ambulatorial, no início das manhãs ou finais de tarde, foi instituído no setor de Odontopediatria como forma de poupar a criança de exposições solares.

Para Pasquier *et al.*¹⁹, os achados odontológicos são comuns e conferem a aparência de abandono familiar, como os observados neste caso, em que se incluem a cárie, erupção dentária retardada, má oclusão ou ausência de elementos dentários. No entanto, devido à variabilidade de sintomas e à incapacidade funcional em outros sistemas, os familiares responsáveis por VGMS afirmam terem priorizado alguns tratamentos, como o oftálmico e o dermatológico.

A cárie de mamadeira, também conhecida por uma variedade de sinônimos, é um tipo de destruição dentária associada ao íntimo contato do líquido adocicado da mamadeira com os dentes decíduos, particularmente durante as horas de sono. Apesar dos diversos avanços na prevenção da cárie, em geral, as de mamadeira continuam a afetar as crianças em idade muito precoce. Nesse tipo de manifestação, fatores primários predisponentes estão presentes num determinado período da vida da criança: líquidos fermentáveis (dieta cariogênica) oferecidos várias vezes ao dia, entre as refeições principais e durante a noite; ausência de higiene bucal adequada; presença de microrganismos cariogênicos; permanência por tempo prolongado de líquidos fermentáveis na boca da criança⁴.

A associação desses fatores, somada a um declínio do fluxo salivar durante a noite (quando ocorre uma estagnação maior de carboidratos no biofilme, por horas seguidas), resulta num quadro de grande destruição dentária⁷. O núcleo familiar de VGMS justificava o uso de mamadeira noturna como tentativa de manter a criança nutrida, visto que o déficit de crescimento e desenvolvimento próprio da síndrome e o baixo peso da criança causavam ansiedade.

No atendimento, foi proposta uma abordagem etiológica⁴ de prevenção e controle concomitantemente ao tratamento curativo²¹, em que se reconheceram os fatores predisponentes, como susceptibilidade do hospedeiro, dieta e microflora. A partir dessa identificação, procurou-se eliminar ou controlar os fatores de tal forma que se aumentou a resistência do dente com aplicação de flúor; solicitou-se o controle da ingestão de carboidratos e diminuição da frequência de ingestão de sacarose; controlou-se mecanicamente o biofilme dental, orientando para uma correta higienização da cavidade bucal; e foram utilizados quimioterápicos, como clorexidina e PVP-I, para o controle da microflora.

A clorexidina é fortemente absorvida pelas superfícies bucais, sendo liberada gradativamente dos sítios de ação, podendo reduzir o crescimento e o metabolismo do biofilme dental, como também o potencial de aderência dos microrganismos colonizadores e das bactérias patogênicas presentes na cavidade bucal²⁴. Possui largo espectro bacteriano, alta substantividade, é segura e efetiva. Atualmente, credita-se o efeito da clorexidina na formação do biofilme à sua atividade bactericida, quando em alta concentração, e à inibição de enzimas glicolíticas e proteolíticas quando em baixa concentração²¹. Aplicação tópica de soluções de iodo também tem demonstrado supressão de populações *S mutans* oral. Uma pesquisa indicou que uma única aplicação de solução de iodo de potássio 0,2% eliminava *Streptococcus mutans* de locais acessíveis em dentes humanos por até 13 semanas após tratamento⁹. Um estudo posterior, utilizando solução de iodeto de potássio 2% (I2-K), relatou resultados similares, que persistiram por 20 a 24 semanas após o uso⁵.

Lopez et al.^{13,14} avaliaram se a solução de iodo povidine a 10% era capaz de suprimir o nível de *S. mutans*, por meio da aplicação tópica em intervalos de dois meses, na superfície dental de crianças com alto risco de desenvolverem cárie aguda, comparada com um placebo. Constataram que o PVP-I ou betadina é um potente agente microbicida, com várias vantagens sobre outras soluções à base de iodo²⁴. Embora nenhuma das crianças no grupo PVP-I tenha desenvolvido cárie, enquanto 5 dos 16 no grupo placebo tiveram cárie em 8 meses, a resposta das bactérias orais para PVP-I 10% não foi medida. Simrativir et al.²² avaliaram, após tratamento de cárie de acometimento precoce, o uso de PVPI na redução de carga bacteriana cariogênica. Para os autores, a aplicação de iodopovidona 10% causou uma redução significativa dos níveis de *Streptococcus mutans* a partir do escore pós-operatório de 12 meses de tratamento, diminuindo, assim, a sobrecarga oral dos organismos. Essa

redução do número, por sua vez, diminuiu a recidiva de cárie nessas crianças.

O tratamento da cárie de mamadeira nesse paciente, portanto, iniciou-se, como deveria, pelo controle do processo infeccioso, já que os procedimentos restauradores falhariam, se o processo carioso continuasse. O uso, nessa etapa do tratamento restaurador atraumático para o paciente relatado, foi estratégico, como forma de limitação do dano, enquanto o restabelecimento da saúde bucal da criança se processasse a fim de que a etapa de reabilitação estética pudesse obter êxito num futuro próximo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS |

A Genética é a ciência da hereditariedade e da variabilidade. Quando excluimos doenças infecciosas da cavidade oral, muitas das restantes têm uma base genética, embora nem sempre conhecidas com exatidão¹⁶. No caso relatado, diante de doença infecciosa oral, dentro de um contexto genético, portanto, foi importante que os cirurgiões-dentistas soubessem como procurar características clínicas que levassem a diagnósticos mais precisos, a fim de oferecer cuidados de saúde adequados de acordo com sua patologia.

REFERÊNCIAS |

- 1 - Arenas-Sordo ML, Hernández-Zamora E, Montoya-Pérez LA, Aldape-Barrios, BC. Cockayne's syndrome: a case report. Literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11:E236-8.
- 2 - Blandón B, Serrano JC. Cockayne syndrome: case report and review. MedUNAB 2007; 10:133-6.
- 3 - Cantani A, Bamonte G, Belioni P, Tucci Bamonte M, Ceccoli D, Tacconi ML. Cockayne syndrome: a review of 129 cases so far reported in the literature. Eur Rev Med Pharm Sci 1987; 9:9-17.
- 4 - Castilho JB, Piva GA, Guirado CG. Etiologia multifatorial da cárie de mamadeira e diferentes abordagens de tratamento. Rev Fac Odontol Lins 2001; 13(1):7-13.
- 5 - Caufield PW, Gibbons RJ. Suppression of S mutans in mouths of humans by a dental prophylaxis and topically-applied iodine. J Dent Res 1979; 58:1317-26.
- 6 - Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. Arch Dis Child 1936; 11:1-8.
- 7 - Corrêa MSNP. Odontopediatria na primeira infância. São Paulo: Ed. Santos; 1998.

- 8 - Cotton RB, Keats TE, McCoy EE. Abnormal blood glucose regulation in Cockayne's syndrome. *Pediatrics* 1970; 46:54-60.
- 9 - Gibbons RJ, Depaola PF, Spinell DM, Skobe Z. Interdental localization of S mutans as related to dental caries experience. *Infect Immun* 1974; 9:481-8.
- 10 - Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. *Syndromes of the head and neck*. New York: Oxford University Press; 2001.
- 11 - Guardiola A, Álvares-da-Silva CR, Grisolia JRG, Silbermann R. Síndrome de Cockayne: relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57(1):106-10
- 12 - Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* 2003; 85:1101-11.
- 13 - Lopez L, Berkowitz R, Zlotnik H, Mass M, Weinstein P. Topical antimicrobial therapy in the prevention of early childhood caries. *Pediatr Dent* 1999; 21:9-11.
- 14 - Lopez L, Berkowitz R, Spiekerman C, Weinstein P. Topical antimicrobial therapy in the prevention of early childhood caries: a follow-up report. *Pediatr Dent* 2002; 24:204-6.
- 15 - Medeiros JS, Silva EO, Mello RJV, Fittipaldi Jr Horácio, Carvalho MWP. Síndrome de Cockayne em dois irmãos. *Jornal de Pediatria* 1995; 71(6):344-8.
- 16 - Montoya-Pérez LA, Arenas-Sordo ML, Hernández-Zamora E, Aldape-Barrios BC. Oral pathology in a group of mexican patients with genetic diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12:E92-5.
- 17 - Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet* 1992; 42:68-84.
- 18 - Naupane A, Basneyt S, Manandhar J. Cockayne syndrome. *J Neurosc* 2005; 25:140-1.
- 19 - Pasquier L, Laugel V, Lazaro L, Dollfus H, Journel H, Edery P et al. Wide clinical variability among 13 new Cockayne syndrome cases confirmed by biochemical assays. *Arch Dis Child* 2006; 91:178-82.
- 20 - Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH, Robbins JH. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. *Neurology* 2000; 55:1442-9.
- 21 - Sant'Anna GR de, Bonecker MJS, Duarte DA, Suga SS. *Caderno de odontopediatria: cariologia: diagnóstico, controle e tratamento*. São Paulo: Santos; 2001.
- 22 - Simratvir M, Singh N, Chopra S, Thomas AM. Efficacy of 10% povidone iodine in children affected with early childhood caries: an in vivo study. *J Clin Ped Dent* 2010; 34(3):233-8.
- 23 - Spivak G. The many faces of Cockayne syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:15273-4.
- 24 - Torres CRG, Kubo CH, Anido AA, Rodrigues JR. Agentes antimicrobianos e seu potencial de uso na Odontologia. *Pós-Grad Rev Fac Odontol São José dos Campos* 2000; 3(2):43-52
- 25 - Tuo J, Chen C, Zeng X, Christiansen M, Bohr VA. Functional crosstalk between hOgg1 and the helicase domain of Cockayne syndrome group B protein. *DNA Repair* 2002; 1:913-27.
- 26 - Venema J, Mullenders LHF, Natarajan AT, van Zeeland AA, Mayne LV. The genetic defect in Cockayne syndrome is associated with a defect in repair of UV-induced DNA damage in transcriptionally active DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4707-11.

Correspondência para / Reprint request to:

Giselle Rodrigues de Sant'Anna

R. Saturnino dos Santos, nº 106

Ipiranga - São Paulo - SP

CEP: 04124-150

email: giselle.santanna@cruzeirosul.edu.br

Recebido em: 20-9-2011

Accepto em: 28-3-2012