

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Pediatria

Hialinose Sistémica Infantil- um caso clínico

Síndrome Fibromatose Hialina

6º ANO DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Trabalho realizado por: Caroline dos Reis Lopes nº14568

Orientado por : Dr^a Ana Filipa Rodrigues Nunes

Ano lectivo 2015/2016

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANTXR2	Antrax toxin receptor 2
APV.....	Domínio extracelular de Von Willebrand A
CK.....	Creatina quinase
CMG2.....	Capillary morphogenesis protein 2
FHJ	Fibromatose hialina juvenil
Hb.....	Hemoglobina
HGO.....	Hospital Garcia de Orta
HSI.....	Hialinose sistémica infantil
HSM.....	Hospital Santa Maria
IgA.....	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM.....	Imunoglobulina M
P3 e P15.....	Percentil 3 e 15
RDW.....	Red Cell Distribution Width
SFH.....	Síndrome fibromatose hialina
VGM.....	Volume globular médio

Índice

1. RESUMO.....	página 3
2. ABSTRACT.....	página 4
3. INTRODUÇÃO.....	página 5
4. CASO CLÍNICO.....	página 10
5. DISCUSSÃO.....	página 14
6. AGRADECIMENTOS.....	página 17
7. BIBLIOGRAFIA.....	página 18

Resumo

A hialinose sistémica infantil é uma doença hereditária de carácter autossómico recessivo, associada a diferentes tipos de mutações do gene ANTXR2. Este gene codifica uma proteína transmembranar responsável pela homeostase da matriz extracelular. Pensa-se que a mutação genética de ANTRX2 conduza ao extravasamento da hialina plasmática para o espaço perivascular através da membrana basal, acumulando-se a nível da derme e múltiplos órgãos, nomeadamente na lâmina própria intestinal.

Esta deposição de material hialino é responsável pelas contracturas articulares e dores crónicas, pelas lesões cutâneas e perianais, e ainda pela enteropatia com perda de proteínas e diarreia crónica que caracterizam esta patologia. A enteropatia exsudativa e consequente hipoalbuminémia é causa frequente de infecções, sendo a esperança média de vida destes doentes de cerca de dois anos.

Este trabalho relata o caso de uma criança com contracturas articulares múltiplas e má progressão ponderal, inicialmente diagnosticada com artrogripose múltipla congénita. O aparecimento de lesões cutâneas de novo e edema generalizado por hipoalbuminémia, em associação aos sintomas previamente descritos revelaram-se condizentes com o diagnóstico de hialinose sistémica infantil, posteriormente confirmado por estudo genético. A doente acabou por falecer com 3 anos, devido às complicações inerentes à patologia.

Abstract

Infantile systemic hyalinosi is an inherited autosomal recessive disease, associated with different types of ANTXR2 mutations gene. This gene encodes a transmembrane protein responsible for the homeostasis of the extracellular matrix. It is believed that this mutation can lead to extravasation of hyaline plasma into the perivascular space through the basement membrane, and accumulate within the dermis and multiple organs, including the intestinal lamina propria.

Deposition of hyaline material is responsible for joint contractures and chronic pain, skin and perineal lesions, and also for protein-losing enteropathy and chronic diarrhea that characterize this disease. The exudative enteropathy and hypoalbuminemia are a frequently cause of infections, and the average life expectancy of these patients for about two years.

This paper reports the case of a child with multiple joint contractures and failure to thrive, initially diagnosed with Multiplex Congenital Arthrogyrosis. The new skin lesions and generalized edema with hypoalbuminemia, in association with symptoms previously described, have proved to be consistent with the diagnosis of infantile systemic hyalinosi, subsequently confirmed by genetic study. The patient passed away at three years old due to complications related to the disease.

Introdução

O conceito de síndrome fibromatose Hialina (SFH) foi recentemente introduzido por Nofal et al. com o objectivo de reclassificar as patologias hialinose sistêmica infantil (HSI) e fibromatose hialina juvenil (FHJ). Este conceito fundamenta-se no facto de estas duas patologias serem histologicamente semelhantes e partilharem entre si um conjunto de sinais e sintomas, assim como a mutação (*missense, frameshift, in-frame, nonsense ou splice-site*)(2) do gene ANTRX2 (*antrax toxin receptor 2*) localizado no cromossoma 4q21. Nofal et al. propôs, contrariamente ao que desde sempre se pensou, que estas duas patologias não são distintas mas constituem apenas uma patologia com diferentes graus de gravidade subdividindo-a em ligeira, moderada e grave. (3)

G1 (mild)	Skin involvement + gingival hypertrophy
G2 (moderate)	G1 + joint contractures and bone lesions
G3 (severe)	G2 + manifestations resulting from other organ involvement such as persistent diarrhea and recurrent pulmonary infections

Figura 1 Graus de gravidade da síndrome fibromatose hialina (1)

Por este novo conceito ser ainda recente, irei ao longo do trabalho referir-me aos termos desde sempre reconhecidos, a hialinose sistêmica infantil (HSI) e fibromatose hialina juvenil (FHJ).

O gene ANTRX2 ou também chamado CMG2 (*capillary morphogenesis protein 2*) codifica uma proteína transmembranar tipo I, expressa de forma ubíqua no corpo humano, à exceção do cérebro, e que está envolvida na homeostase da matriz extracelular. Ainda não está definida a função exacta desta proteína, mas sabe-se que tem expressão amplificada nas células endoteliais durante a angiogénese e ainda serve como principal receptor da toxina antrax. (2) A proteína ANTRX2 é constituída por 488 aminoácidos que formam quatro domínios distintos: um domínio extracelular de Von Willebrand A (APV), um domínio extracelular de imunoglobulina like, um domínio transmembranar e, finalmente, 148 resíduos citoplasmáticos. Ao APV (domínio extracelular de Von Willebrand A) ligam-se a laminina e o colagénio IV (mais resistente à ruptura pela pepsina), existindo também um local de ligação a proteínas da matriz extracelular como o colagénio. (4)

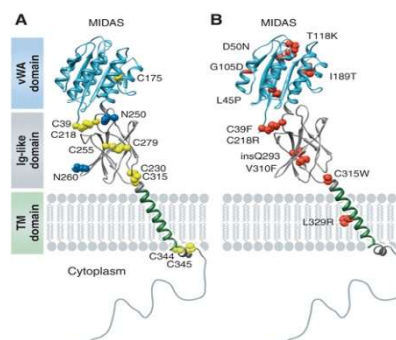


Figura 2: Estrutura do ANTRX2 (A) e da mutação na SFH (B).

Hanks et al. sugerem que um defeito na ANTXR2 conduz a extravasamento de hialina proveniente do plasma através da membrana basal para o espaço perivascular, levando à sua acumulação. (10) As biópsias cutâneas de vários doentes mostraram uma acumulação de material hialino na derme intermédia, composta por colagénio tipo I e VI, e glicosaminoglicanos. (2) Noutros estudos, a análise histológica dos nódulos revelou uma alteração do metabolismo do colagénio, nomeadamente um desequilíbrio nas quantidades de colagénio tipo I, III e V. (5) Sabe-se no entanto que o aumento do colagénio IV é o principal responsável pela rigidez articular presente nesta patologia, e a deposição de hialina no tubo digestivo, pela enteropatia. (6)

Foram identificadas cerca de 34 mutações diferentes do ANTRX2, do exão 1 ao exão 15. Destes, o exão 13 é um ponto de acesso para mutações *frameshift*, que incluem a inserção de uma ou duas bases (c.1073-1074insC e c.1073-1074insCC) e a supressão de uma base (c.1074delT). Yan et al. demonstraram que estas três mutações *frameshift* representam aproximadamente 60% de todos os alelos patogénicos.(2)

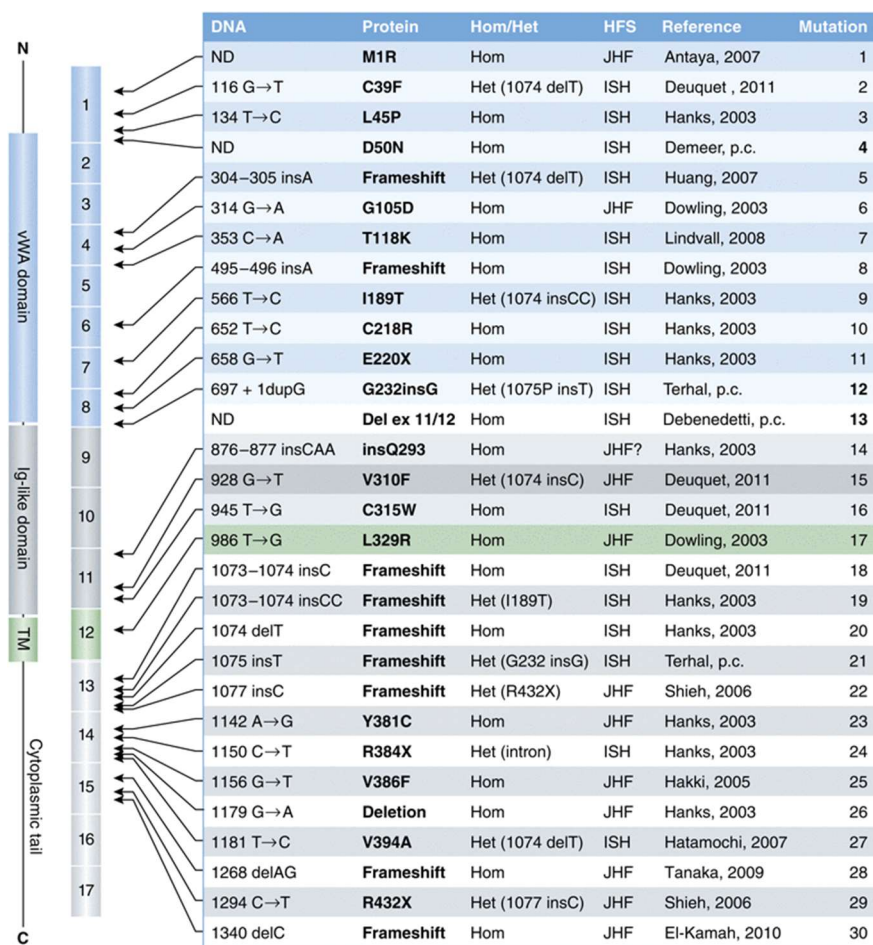


Figura 3: Tipos de mutações da Síndrome Fibrotose Hialina

Fenótipos mais ligeiros estão geralmente associados a mutações *in-Frame* e *missense* do domínio citoplasmático, ao passo que as formas graves da doença são geralmente causadas pela alteração de ligação ao domínio APV.(7) Os doentes portadores da mutação *missense*, *nonsense* e *frame-shift* do domínio APV têm sido associados a um fenótipo mais grave e portanto compatível com um diagnóstico de HSI (hialinose sistémica infantil). (9)

A fibromatose hialina juvenil (FHJ) manifesta-se geralmente nos três a quatro primeiros meses de vida com lesões cutâneas papulonodulares na face, pescoço, região perinasal e retroauricular. Desenvolvem-se ainda tumores benignos de grandes dimensões no couro cabeludo, tronco e membros. A hipertrofia gengival é comum e dificulta a ingestão. A nível ósseo há presença de osteopénia e lesões osteolíticas, especialmente nas falanges distais e metáfises. Relataram-se casos de escoliose, macrocefalia e má progressão estatuto ponderal. (4) O prognóstico na FHJ (fibromatose hialina juvenil) é muito variável e depende da idade de início dos sintomas e do grau de envolvimento articular.(8) A esperança média de vida é de 20-30 anos.(9)

A hialinose sistémica infantil (HSI) distingue-se da fibromatose hialina juvenil pela manifestação precoce da doença e gravidade do seu fenótipo, devido à deposição de hialina em múltiplos órgãos, incluindo a pele, músculo esquelético, músculo cardíaco, tubo digestivo, gânglios linfáticos, baço, tiróide e glândulas supra-renais.(4). As características clínicas são evidentes ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida. (10) Em alguns casos foi descrita diminuição dos movimentos fetais e atraso de crescimento intra-uterino (5).

As manifestações músculo-esqueléticas (contracturas articulares e dores) são geralmente os primeiros sintomas a surgir, seguindo-se posteriormente as alterações cutâneas. (8) Para além das manifestações cutâneas previamente descritas para a FHJ, há ainda a presença de nódulos perianais, o espessamento difuso e a hiperpigmentação da pele, principalmente a nível das eminências ósseas. As pápulas peroladas no rosto e nas orelhas são consideradas patognomónicas da HSI.(11) A hipertrofia gengival também está habitualmente presente.

Com a progressão da doença e devido à acumulação de hialina na lâmina própria intestinal surge a diarreia crónica, enteropatia com perda de proteínas e deficiente absorção. Pensa-se que a linfangiectasia intestinal seja a causa da enteropatia exsudativa. (11) A ausência de diarreia por si só não é suficiente para excluir um diagnóstico de HSI

uma vez que depende apenas da deposição de hialina na lâmina própria intestinal, podendo ter diferentes graus de gravidade.(5)

As infecções recorrentes são características da HSI, sendo a esperança média de vida destes doentes de aproximadamente dois anos.(4)

Apesar do envolvimento sistémico destas patologias, o desenvolvimento intelectual destas crianças mantém-se normal, provavelmente devido à ausência de expressão cerebral da proteína membranar tipo I codificada pelo gene ANTRX2. (4)

Histologicamente a HSI e FHJ são indistinguíveis e os estudos histopatológicos mostraram uma epiderme normal com poucas células inflamatórias na derme; observaram-se também depósitos de um material homogéneo eosinófilo PAS positivo na derme papilar e reticular. Verificou-se que na HSI o depósito de hialina envolve predominantemente a derme papilar, enquanto que na JHF o envolvimento dérmico é profundo. Recentemente, associou-se a presença de “calcospherules” (conteúdo calcico) com FHJ, podendo constituir um marcador de diagnóstico útil para a doença. (5)

Estão descritas lesões osteolíticas a nível dos ossos longos, crânio e falanges distais, associadas ou não a edema dos tecidos adjacentes. Erosões corticais da face mediana da tíbia proximal parecem constituir uma característica típica desta patologia. Uma osteopénia generalizada pode ser observada nos doentes cujas contracturas articulares impeçam a mobilização. Na TAC as lesões peri-articulares surgem como massas hipodensas, provavelmente devido à deposição de hialina. (8)

O diagnóstico diferencial destas patologias deve ainda ser feito com a Miofibromatose infantil (Fibromatose congênita generalizada), Síndrome de winchester, Lipogranulomatose de Farber, Proteínose lipídica e Mucopolissacaridases. (10)

Disease	Inheritance	Clinical findings	Other
Congenital generalized myofibromatosis	Most sporadic	Nodules in skin, subcutis, muscle, bone, and internal organs	Lesions caused by hyperproliferation of myofibroblasts
Farber lipogranulomatosis	Some AR or AD	Solitary or multiple erythematous papules and subcutaneous nodules over joints, tendons, and pressure points; hoarseness; joint deformities; internal organs affected	Visceral involvement has poor prognosis
Lipoid proteinosis	AR	Yellowish-white papules and nodules on skin and mucosae; “string of pearls” appearance on upper eyelids; varioliform scarring; hypotrichosis; hoarseness; thickened lips; nodules or grooves on tongue; internal organs may be affected	Lysosomal acid ceramidase deficiency with accumulation of sphingolipid material; death in infancy or childhood
Mucopolysaccharidoses	AR	MPS I (Hurler); hyperpigmentation and thickening of skin; hypertrichosis; dental abnormalities; thick lips and protuberant tongue	Hyaline material deposition around basement membranes of capillary walls, followed by infiltration of interstitial tissue; chronic and benign course
	XLR	MPS II (Hunter); white papules and nodules on back, arms, and thighs	α -L-iduronidase deficiency; most die in the first decade
Winchester syndrome	AR	Thickening, hyperpigmentation, and hypertrichosis of skin; gum and lip hypertrophy; corneal opacities; musculoskeletal abnormalities	Iduronate sulfate-sulfatase deficiency; death usually before 15 Osteoporosis and osteolysis

AR, autosomal recessive; AD, autosomal dominant; XLR, X-linked recessive.

Figura 4: Diagnóstico diferencial da HSI e FHJ(5)

A HSI é transmitida de forma autossómica recessiva, sendo os pais de uma criança portadores assintomáticos da mutação. Na concepção, cada irmão da criança doente tem 25% de probabilidade de apresentar a doença, 50% de ser portador, e 25% de não ser doente nem portador. O diagnóstico pré-natal pode ser realizado a partir das 12 semanas.

Estão escritos cerca de 40 casos na literatura sobre esta patologia, não tendo sido demonstrada predisposição étnica ou geográfica. (4)

Não existe tratamento específico para as hialinoses, sendo que a abordagem feita a estes doentes tem como principal objectivo a melhoria da qualidade de vida e o tratamento da dor.

Estudos demonstraram que é possível a excisão das lesões cutâneas, sendo ainda recomendado por alguns autores que esta seja feita precocemente, apesar da possível recorrência das lesões ou ainda o aparecimento de novas lesões. (5) Está descrita a aplicação tópica de corticóides nas lesões (12) e em alguns casos, a injeção de corticóides nas lesões reduziu o seu tamanho nos estadios iniciais. Foi relatada a regressão espontânea das lesões em alguns casos, sendo no entanto improvável a longo prazo. (5) Relativamente à hipertrofia gengival, estão ainda a ser testadas injeções com enzimas proteolíticas (12), mas o tratamento passa para já pela gengivectomia parcial, havendo no entanto novo crescimento passado algum tempo. A capsulotomia das contraturas articulares demonstrou um efeito benéfico mas temporário. (5) A D-penicilamina oral foi usada nalguns casos, com uma melhoria aparente da mobilidade articular e flexibilidade secundária ao seu efeito inibitório na maturação do colagénio. (13) Estudos do uso contínuo de octreótido na linfangiectasia primária intestinal demonstraram a sua eficácia, havendo no entanto recorrência da diarreia com a paragem do fármaco.(14)

As outras medidas terapêuticas e que provavelmente têm maior repercussão na qualidade de vida destes doentes passam pela fisioterapia, adequado aporte nutricional e analgesia com anti-inflamatorios não esteróides e opiáceos (4).

Este trabalho relata um caso clínico de uma criança com uma doença rara, com informação publicada escassa e experiência profissional limitada. Demonstra todo o esforço da equipa do serviço de Pediatria do HGO, com a colaboração da consulta de genética do HSM, em chegar a um diagnóstico definitivo, assim como os desafios que enfrentaram a fim de oferecer uma melhor qualidade de vida à criança. Porque considero pertinente um melhor conhecimento desta patologia, faço ainda uma breve revisão sobre o tema, esperando assim poder trazer novos dados no diagnóstico diferencial de uma criança com sintomatologia inicial condizente com Artrogripose congénita.

Caso Clínico

M.N.M, sexo feminino, caucasiana, nascida de termo, é a primeira filha de pais saudáveis e não consanguíneos.

Tem como antecedentes pessoais uma gestação de termo, vigiada a partir das 30 semanas, com diagnóstico pré-natal de uretero hidronefrose do pielão superior direito, com franca redução da espessura do parênquima renal. A mãe não se recorda da altura em que sentiu os primeiros movimentos fetais. Com peso à nascença de 2380g (P3), comprimento 46 cm (P3) e PC de 32 cm (P3) e Índice de Apgar ao 1º e 5º minuto de 9/10.

Período neonatal sem intercorrências. É descrita pela mãe rigidez, dificuldade em fazer a extensão e choro com a mobilização dos membros desde as primeiras semanas de vida. M.N.M insere-se numa família com baixo nível socioeconómico.

Com cinco meses de idade foi submetida a heminefrectomia polar superior direita e durante a anestesia é descrita hipertonia generalizada mantida, tendo sido orientada para a consulta de Neuropediatria. Observada com sete meses, destacava-se um atraso de desenvolvimento motor, com pobre interação para a idade, irritabilidade global, tónus globalmente aumentado com mãos fechadas, contracturas articulares e sensação de dor à



Figura 5: Fotografia de M.N.M demonstrando posição patológica (contracturas dos membros)

mobilização dos membros. Os reflexos estavam presentes mas eram difíceis de despertar pela hipertonia generalizada. Não apresentava dismorfias nem lesões cutâneas. Evolução no P3 de peso e comprimento e P15 no perímetro cefálico.

Admitiu-se a hipótese de artrogripose múltipla congénita, tendo sido orientada para estimulação global ao nível da Intervenção precoce devido ao seu atraso de desenvolvimento sem etiologia conhecida. Perante este quadro, iniciou-se a investigação etiológica da qual se

salienta uma Ressonância Magnética sem alterações “*não se identificam alterações da evolução de sinal dos parênquimas cerebral, cerebeloso e do tronco cerebral com inequívoco significado patológico no grupo etário da doente. Individualizam-se alguns hipersinais circunscritos nas imagens ponderadas em T2 da substância branca subcortical dos hemisférios cerebrais, podendo corresponder a áreas de mielinização incompleta. Sistema ventricular com dimensões e morfologias adequadas, sem desvio das estruturas da linha média, não se observam hérnias encefálicas, não existem sinais de conflito de espaço*”

na transição bulbo medular. Configuração plagiocéfálica da abóbada craniana com aplanamento parietal esquerdo”. Electroencefalograma com traçado dentro da normalidade e Cariótipo normal.

É programado internamento electivo para realização de biópsia muscular com exame histológico, imunocitoquímico e por microscopia electrónica, electromiografia, e avaliação analítica com doseamento de CK. Durante o internamento verificou-se que apresentava lesões cutâneas eritematosas da região cervical e dorsal, assim como lesões nodulo-papulares na região anal.



Figura 6: Lesões cutâneas da região cervical

A biópsia muscular revelou-se inconclusiva, descrevendo “alguma variação do tamanho das fibras com fibras atrofiadas e hipertrofiadas dispersas entre fibras de tamanho normal, não há aumento do número de centralizações nucleares. Observam-se algumas fibras hipercontraídas. Não se observam fibras em necrose, “ragged red fibers” ou inclusões com tricrómio. Há aumento dos septos do perimísio. Há diferenciação das fibras nos seus tipos histológicos com predomínio das fibras tipo 1 e atrofia das fibras tipo 2. Miofosforilase- actividade enzimática normal, não se observam fibras COX negativas. Estudo imunocitoquímico sem alterações. CONCLUSÃO: alterações miopáticas inespecíficas”. Electromiograma com estudo electrofisiológico normal. Analiticamente apresentava CK 113 UI/L, hemograma, transaminases, ureia e creatinina dentro dos valores padrão.

Aos 10 meses, sentava-se com apoio, mantinha a hipertonia, apresentava-se com postura em flexão dos membros superiores e inferiores e mãos entreabertas. Conseguia fazer flexão e extensão dos dedos das mãos e pés, e a abdução dos ombros e ancas era feita com dificuldade, mantendo dor à mobilização. Já palavra, sorria, dizia algumas palavras, tinha pinça fina incompleta, agarrava e transferia objectos e era atenta a nível visual e auditivo. Mantinha P3 de peso e P15 de perímetro cefálico.

Entre os 10 e os 20 meses, teve o primeiro episódio de diarreia em contexto epidemiológico positivo no infantário. Mantinha as lesões cutâneas descritas anteriormente. Iniciada terapêutica com diazepam como relaxante muscular, suspensa posteriormente por não ter sido constatada melhoria evidente.

Com 21 meses, instalação de edema generalizado, precedido no mês anterior por períodos de diarreia alternados com obstipação, e uma semana antes por dejeções diarreicas associadas a vómitos alimentares. Sem febre.

Analiticamente, com Hb 9.8 g/dl, VGM 74.4 fL, RDW 21.9%, ferritina 6 ng/mL (7-140 ng/mL), proteínas totais 4.0 g/dL (5.6-7.5 g/dL), albumina 1,8 g/dL (2.9-4.7 g/dL). Ureia, creatinina, transaminases e urina II sem alterações. IgG 463 mg/dL (345-123

mg/dL), IgA < 6 mg/dL (14-159 mg/dL), IgM 72 mg/dL (43-207 mg/dL), Ac antitransglutaminase negativos, alfa-1-antitripsina fecal dentro dos valores normais. Coprocultura e exame parasitológico das fezes negativos. Doseamento de zinco dentro dos valores normais.

Ecocardiograma normal e exame oftalmológico sem alterações. A radiografia de esqueleto realizada evidenciou osteopénia generalizada.

Na observação salientava-se hiperplasia gengival com uma massa sésil nos 2/3 anteriores do palato de consistência mole. Mantinha as lesões cutâneas, agravadas com pápulas violáceas a nível do pescoço, região mentoniana e períneo. Foi instituída dieta hiperproteica com melhoria do quadro geral e teve alta com suplemento hiperproteico, ferro oral na dose de 5mg/Kg/dia e suplemento vitamínico.

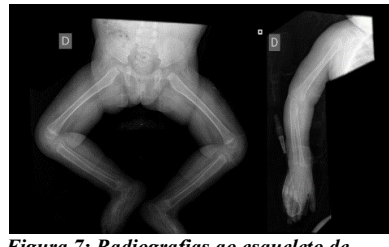


Figura 7: Radiografias ao esqueleto de M.N.M. com osteopénia generalizada



Figura 8: Lesões peribucais e hipertrofia gengival

O quadro de diarreia com edema por hipoalbuminémia, as contracturas articulares, a presença de lesões nodulares e papulares da pele, a hiperplasia gengival, e o carácter progressivo da doença com nível cognitivo normal, trouxeram novos dados à investigação etiológica desta patologia, permitindo chegar a um diagnóstico clínico provável de hialinose sistémica infantil.

Pela suspeita clínica desta patologia, é orientada para consulta de genética no HSM, onde realizou estudo genético, que veio confirmar a patologia de hialinose sistémica por mutação no gene ANTRX2, com deleção homozigótica de nucleótido T na posição 1074.

Por agudização dos episódios de diarreia, M.N.M. sofre ao longo dos meses agravamento do estado geral, com desnutrição e má progressão estaturó-ponderal; aos 28 meses com <<P3 de peso e comprimento e P15 de perímetro cefálico.

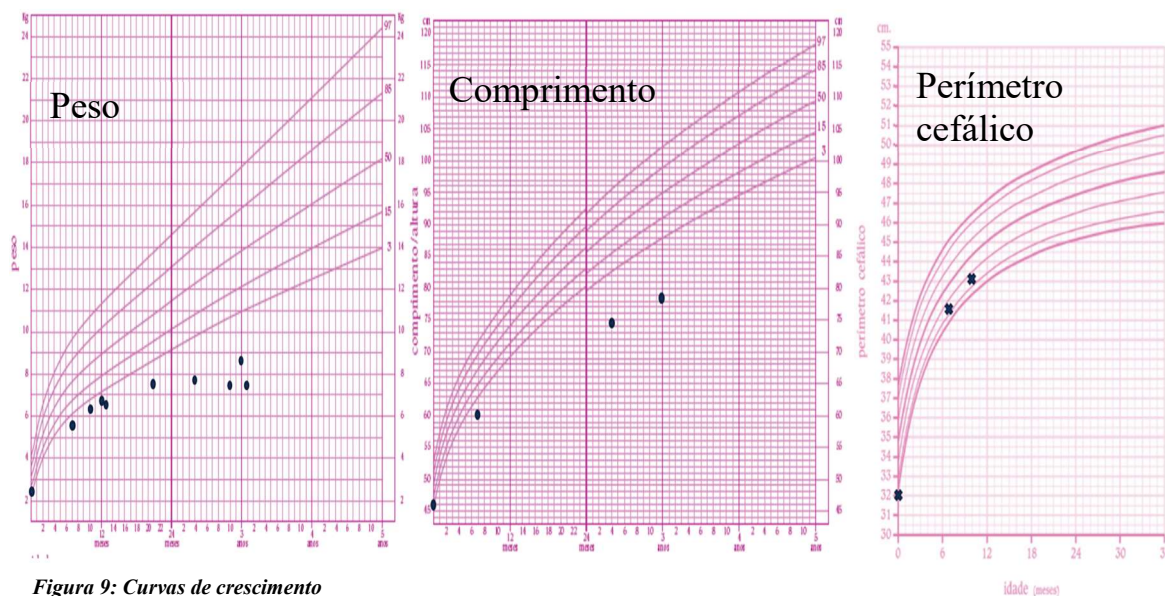


Figura 9: Curvas de crescimento

Analiticamente evidenciou-se uma anemia ferropénica grave (Hb 7.7 g/dL, VGM 56 fL), que justificou terapêutica com ferro endovenoso.

Apresentava ainda lesões aftosas da cavidade oral, lesões liquenificadas crónicas



Figura 10: Lesões da região perineal com presença de pápulas violáceas

da nuca e pavilhão auricular, lesões perianais exuberantes, sangrantes ao toque, tratadas com a colaboração da dermatologia com corticóides tópicos e óxido de zinco. Relativamente ao desenvolvimento psicomotor mantinha atraso motor, com nível cognitivo adequado à idade.

Admitida no internamento com três anos, com quadro clínico de diarreia intratável (perdas diárias 5000 ml) e desequilíbrio hidroelectrolítico, com hipocalcémia sintomática; cálcio 5,8 mg/dl, hipomagnésémia 1 mg/dl (1.6-2.6 mg/dL) e hipofosfatémia 1,5 mg/dl (4.5-5.5 mg/dL). A criança acabou por falecer na sequência de sépsis.

Discussão

A hialinose sistémica infantil (HSI) é uma doença de carácter hereditário autossómico recessivo, com prevalência inferior a 1/1 000 000 (*in orpha.net*) e de evolução progressiva, cujas manifestações iniciais se assemelham à artrogripose múltipla congénita; anomalia congénita de carácter não progressivo, com múltiplas contracturas articulares, cujos músculos são parcial ou totalmente substituídos por tecido adiposo e fibroso, que surge associada a um grupo heterogéneo de doenças.(1)

Por ser uma doença rara, e pouco conhecida pela comunidade médica, o diagnóstico de hialinose sistémica infantil perante uma sintomatologia inespecífica como a que M.N.M apresentava com poucos meses de idade, é dificultado.

A hialinose sistémica infantil está associada a uma mutação no cromossoma 4q21 do gene ANTRX2, com fenótipo mais ou menos severo dependendo do tipo de mutação e domínio onde ocorre. O estudo genético da doente revelou que esta era portadora da mutação frameshift c1074delT, mutação associada a um fenótipo de maior gravidade.

Esta patologia caracteriza-se pela evolução progressiva desde o nascimento, inicialmente com sintomatologia músculo-esquelética, dores e má progressão ponderal, posteriormente associada a lesões cutâneas, e finalmente a diarreia, enteropatia exsudativa e infecções recorrentes. As articulações são habitualmente afectadas em primeiro lugar, com edema, dor e limitação da mobilidade, que progridem para contracturas fixas em flexão.

Apesar de o tónus globalmente aumentado de M.N.M. ter sido descrito aos cinco meses de idade, a mãe descreveu posteriormente que desde as primeiras semanas de vida notava dificuldade em fazer a extensão dos membros, com sensação de dor (ao trocar a fralda, por exemplo). O atraso de desenvolvimento motor inicialmente identificado, foi posteriormente justificado pelas contracturas articulares. Está descrito nestes doentes um nível cognitivo normal, sendo a interação pobre descrita na primeira consulta, consequência provável da falta de estímulo relacionada com o contexto social.

A investigação etiológica inicial com recurso à Ressonância Magnética Crânio-Encefálica e Electroencefalograma não revelou alterações. Estes resultados são condizentes com a patologia em questão, uma vez que não existe expressão cerebral da proteína codificada pelo gene ANTRAX2.

A radiografia do esqueleto revelou osteopénia generalizada, o que apoiou o diagnóstico de hialinose sistémica infantil. Nos casos descritos as alterações ósseas estão quase sempre presentes, associadas a aumento da susceptibilidade a fracturas e dor crónica. (16)

A investigação prosseguiu com a realização de electromiograma, com resultados normais, o que não surpreende dado que a deposição de material hialino não interfere com a condução nervosa. Estão descritas alterações miopáticas na biópsia muscular, com uma variabilidade anormal no tamanho das fibras e aumento do número de núcleos, mas sem evidência de alterações degenerativas ou regenerativas. (15) Neste caso clínico, constataram-se alterações miopáticas inespecífica, com fibras atrofiadas e hipertrofiadas dispersas entre fibras de tamanho normal.

O aparecimento posterior de lesões cutâneas papulo-nodulares na região cervical, dorsal e anal e a hiperplasia gengival trouxeram novos dados à investigação etiológica, permitindo o diagnóstico clínico. Não foi realizada biópsia cutânea, que poderia ter revelado uma acumulação de hialina, e/ou um desequilíbrio na quantidade de colagénio I, III e V na derme, dado não ser fundamental para o diagnóstico.

Apesar da descrição de deposição hialínica no músculo cardíaco na Hialinose Sistémica Infantil, a nossa criança tinha um ecocardiograma normal. Não é referida nos casos clínicos publicados alteração da função cardíaca associada a esta patologia.

São mencionados posteriormente vários episódios de internamento por agudização de diarreia crónica, com défices nutricionais graves, condicionando a má progressão ponderal, habitualmente descrita nestes doentes.

Na avaliação da imunidade, salienta-se IgG e IgM com valores normais e deficiência de IgA (< 6 mg/dL), imunodeficiência mais comum de entre as imunodeficiências primárias. Está descrita diminuição dos níveis de imunoglobulinas e alteração da imunidade celular. (16)

A nossa doente apresentava uretero hidronefroze refluxiva grave, não sendo referida na literatura associação entre malformações nefro-urológica e a hialinose sistémica infantil.

M.N.M faleceu com 3 anos, com quadro clínico de diarreia e enteropatia exsudativa, com posterior intercorrência infecciosa grave. A diarreia tem como causa, nesta patologia, a deposição de material hialino a nível da lâmina própria intestinal. Pensa-se também que poderá estar associada a linfangiectasia intestinal que conduz a

enteropatia exsudativa. Biópsias intestinais em doentes com importante sintomatologia gastrointestinal, revelaram atrofia das vilosidades, edema, linfangiectasia e hialinose.(16)

A distinção com a fibromatose hialina juvenil é feita com a evolução da doença, uma vez que partilham entre si a mutação do mesmo gene, mas com expressão fenotípica mais ligeira, permitindo a estes doentes uma esperança média de vida que pode chegar aos 20-30 anos.

Considero relevante a apresentação deste caso clínico, uma vez que poderá trazer novos conhecimentos sobre a sintomatologia desta patologia, assim como auxiliar no diagnóstico diferencial de uma criança com clínica compatível com artrogripose múltipla congénita.

O diagnóstico clínico, muito suportado pelas lesões cutâneas características, confirmado com a análise genética, pode evitar procedimentos dolorosos e desnecessários na investigação etiológica, e reduzir o risco de recorrência intrafamiliar.

O seu diagnóstico precoce permitirá também à equipa médica uma abordagem centrada na terapêutica sintomática e no controlo da dor, permitindo uma melhoria de qualidade de vida. Mantém-se apesar de tudo o desafio clínico, dada a ausência de experiência clínica e o reduzido número de doentes com esta patologia.

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar à Dr^a Filipa Nunes, minha orientadora de tese, por toda a disponibilidade, apoio e dedicação que me foi dada ao longo deste trabalho.

Agradeço igualmente ao Serviço de Pediatria do Hospital Garcia de Orta, principalmente à Dr^a Marta Almeida por disponibilizar todos os registos escritos e fotográficos das consultas e internamentos da doente.

Aos amigos, pelo apoio e partilha de conhecimentos.

Finalmente, um muito obrigada à minha família, principalmente aos meus pais e irmãos, por todo o apoio e incentivo dado ao longo destes últimos anos e que foram imprescindíveis na conclusão desta etapa.

Bibliografia

1. Kliegman, Robert M. , Stanton, Bonita F. , Geme, Joseph St., Schor, Nina , Behrman, Richard E., Nelson Textbook of pediatrics, 19th ed
2. Vahidnezhad H, Ziaee V, Youssefian L, Li Q, Sotoudeh S, Uitto J. Infantile systemic hyalinosis in an Iranian family with a mutation in the CMG2/ANTXR2 gene. *Clinical and experimental dermatology*. 2015;40(6):636-9.
3. Nofal A, Sanad M, Assaf M, Nofal E, Nassar A, Almokadem S, et al. Juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis: a unifying term and a proposed grading system. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(4):695-700.
4. Jaouad IC, Guaoua S, Hajjioui A, Sefiani A. Hyaline fibromatosis syndrome with mutation c.1074delT of the CMG2 gene: a case report. *Journal of medical case reports*. 2014;8:291.
5. Urbina F, Sazunic I, Murray G. Infantile Systemic Hyalinosis or Juvenile Hyaline Fibromatosis? *Pediatric dermatology*. 2004;21(2):154-9.
6. Raeeskarami SR, Aghighi Y, Afshin A, Malek A, Zamani A, Ziaee V. Infantile Systemic Hyalinosis: Report of 17-year Experience. *Iranian journal of pediatrics*. 2014;24(6):775-8.
7. Lim AAT, Kozakewich HPW, Feingold M, Padwa BL. Juvenile hyaline fibromatosis: Report of a case and comparison with infantile systemic hyalinosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;63(2):271-4.
8. Yoo SY, Kim JH, Kang HS, Hwang YS, Kim KJ, Kim IO, et al. Clinical and imaging findings of systemic hyalinosis: two cases presenting with congenital arthrogyposis. *Skeletal radiology*. 2010;39(6):589-93.
9. Lindvall LE, Kormeili T, Chen E, Ramirez MC, Grum-Tokars V, Glucksman MJ, et al. Infantile systemic hyalinosis: Case report and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(2):303-7.
10. Denadai R, Raposo-Amaral CE, Bertola D, Kim C, Alonso N, Hart T, et al. Identification of 2 novel ANTXR2 mutations in patients with hyaline fibromatosis syndrome and proposal of a modified grading system. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158a(4):732-42.
11. Al-Mubarak L, Al-Makadma A, Al-Khenaizan S. Infantile systemic hyalinosis presenting as intractable infantile diarrhea. *European journal of pediatrics*. 2009;168(3):363-5.
12. Cam B, Kurkcu M, Ozturan S, Haytac C, Uguz A, Ogden G. Juvenile hyaline fibromatosis: a case report follow-up after 3 years and a review of the literature. *International journal of dermatology*. 2015;54(2):217-21.
13. Al Sinani S, Al Murshedy F, Abdwani R. Infantile systemic hyalinosis: a case report with a novel mutation. *Oman medical journal*. 2013;28(1):53-5.
14. Troskot R, Jurcic D, Bilic A, Gomercic Palcic M, Tezak S, Brajkovic I. How to treat an extensive form of primary intestinal lymphangiectasia? *World journal of gastroenterology*. 2015;21(23):7320-5.
15. Zarazuela Zolkiplia, Cheryl Longmana, Sue Browna, Nazneen Rahmanb, S.E. Holderc, Francesco Muntonia.(2003) Skeletal muscle involvement in infantile systemic hyalinosis *European Journal of Paediatric Neurology*; 7, 401–406
16. Shieh JTC, Hoyme HE, Arbour LT. Hyalinosis, Inherited Systemic. 2008 Feb 27 [Updated 2013 Apr 11]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

