Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 17/12/2018
Data de Aprovação: 04/02/2019

RELATO DE CASO

Síndrome de De Morsier: relato de dois casos na cidade de Petrópolis

De Morsier Syndrome: two case reports at the city of Petropolis

Sherilyn Yasmine Fernandes[1], Marjorie Caroline Fernandes Gray[2], Andrea da Costa e Silva Dyonísio[1]

Palavras-chave:
Displasia Septo-Óptica, Agenesia do Corpo Caloso, Hipopituitarismo.

Resumo

Introdução: A síndrome de De Morsier (displasia septo-óptica) é uma malformação rara do sistema nervoso central caracterizada por dois de três achados: agenesia do septo pelúcido e/ou corpo caloso, hipoplasia do nervo óptico e anormalidades hormonais pituitárias. Apresenta-se frequentemente como um desafio diagnóstico para o pediatra e, devido principalmente à complicação do hipopituitarismo e às possíveis malformações associadas, acarreta grande morbidade aos pacientes acometidos. **Objetivos:** Relatar dois casos em Petrópolis/RJ, diagnosticados em diferentes idades e apresentar as possíveis evoluções da síndrome. **Relato de caso:** Caso 1: recém-nascida de parto domiciliar, trazida ao hospital após o nascimento, apresentou hipoatividade e hipotonia com 54 horas de vida. Foi solicitada ultrassonografia transfontanela, que evidenciou agenesia de corpo caloso; e fundoscopia, que evidenciou hipoplasia de nervos ópticos, sendo diagnosticada com displasia septo-óptica. Caso 2: Escolar de 8 anos apresentou-se ao ambulatório de pediatria com queixa de cegueira e baixa estatura. Após constatação de idade óssea inadequada, foi encaminhado ao ambulatório de endocrinopediatria, onde foi, após exames hormonais e ressonância magnética, diagnosticado com síndrome de De Morsier. **Discussão:** A displasia septo-óptica pode se apresentar ao nascimento com outras anormalidades ou ser diagnosticada mais tarde, em crianças com baixa estatura e alterações visuais. Trazemos o caso de um escolar de 8 anos, diagnosticado devido a manifestações endócrinas e visuais e atraso no crescimento, com uma evolução atípica da síndrome; e de um neonato com dois dias, sem outras malformações, cujo diagnóstico foi possível graças ao exame clínico, diferentemente da maioria dos casos na literatura.

[1] Faculdade de Medicina de Petrópolis, Curso de Medicina - Petrópolis - Rio de Janeiro - Brasil.
[2] Universidade Estácio de Sá, Curso de Medicina - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

Endereço para correspondência:
Sherilyn Yasmine Fernandes.
Faculdade de Medicina de Petrópolis. Av. Barão do Rio Branco, nº 1003, Centro. Petrópolis - RJ. Brasil. CEP: 25680-120. E-mail: tosherilynat@me.com

Keywords:
Septo-Optic Dysplasia, Agenesis of Corpus Callosum, Hypopituitarism.

Abstract

Introduction: De Morsier syndrome (septo-optic dysplasia) is a rare central nervous system malformation characterized by two out of three findings: agenesis of the septum pellucidum and/or corpus callosum, optic nerve hypoplasia and pituitary hormone abnormalities. It is often a diagnostic challenge to the pediatrician and, due mostly to the complication of hypopituitarism and the possibly associated malformations, entails great morbidity to the affected patients. **Objective:** We report two cases at the city of Petropolis/RJ, diagnosed at different ages, and present the possible evolutions for the syndrome. **Case descriptions:** Case 1: Newborn by domiciliary delivery brought to the hospital after birth, presented hypoactivity and hypotonia with 54 hours of life. A transfontanelle ultrasound was requested, which showed corpus callosum agenesis; and the fundscopy showed bilateral optic nerve hypoplasia, which provided the diagnosis for septo-optic dysplasia. Case 2: 8-year-old grandschooler, presented to the pediatrics ambulatory with blindness and low stature. Because of an inappropriate bone age, he was sent to the pediatric endocrinology ambulatory care, where he was, after hormonal exams and magnetic resonance, diagnosed with De Morsier syndrome. **Discussion:** Septo-optic dysplasia can present at birth with other abnormalities or much later on, when growth failure occurs in a child with visual abnormalities. We brought in the case of an 8-year-old, diagnosed because of endocrine and visual abnormalities besides low stature, with an atypical evolution of the syndrome; and one of a 2-day-old child, whose diagnosis was possible because of clinical examination, unlike most cases described in the literature.

INTRODUÇÃO

A síndrome de De Morsier (ou displasia septo-óptica) é uma doença rara, com incidência estimada em 1 a cada 10000 nascidos vivos, que se caracteriza por defeitos da linha média (agenesia de corpo caloso e/ou septo pelúcido), hipoplasia de nervo óptico e anormalidades hormonais pituitárias[1-3].

O diagnóstico da síndrome requer pelo menos duas das três características e pode ser confirmado por exame oftalmológico, ressonância magnética de crânio e avaliação hormonal pituitária[13].

62% dos pacientes têm a complicação do hipopituitarismo que, quando tratado precocemente, pode melhorar significativamente o prognóstico associado à doença[6].

A ocorrência de uma ampla variedade de alterações do desenvolvimento (disgenesia do corpo caloso, esquizencefalia, microftalmia, anoftalmia, estrabismo, hipoplasia dos tratos ópticos, puberdade precoce ou tardia, micropênis, autismo e malformações cardíacas e esqueléticas) tem sido reconhecida como parte do espectro de malformações da síndrome[13], e torna seu diagnóstico precoce ainda mais importante, buscando reduzir a morbidade associada à doença.

Relatamos dois casos de displasia septo-óptica, o primeiro diagnosticado no período neonatal devido a uma manifestação clínica inespecífica; e o segundo em idade escolar, já com cegueira e atraso no desenvolvimento, evidenciando as peculiaridades associadas à síndrome e a importância do seu reconhecimento e tratamento - quando possível - precoces.

RELATO DE CASO

Caso 1: Paciente do sexo feminino, nascida a termo por parto domiciliar sem assistência médica, trazida ao Hospital de Ensino Alcides Carneiro (HEAC) após o nascimento. Mãe com anti-HCV reagente em baixos títulos durante o pré-natal e ultrassonografia morfológica indicando hidrocefalia, sem outro exame de seguimento. Ao exame físico, com 54h de vida, apresentava hipoatividade e hipotonia, principalmente no grupamento extensor de musculatura cervical. Foi solicitada ultrassonografia transfontanela, que evidenciou agenesia de corpo caloso e colpocefalia, confirmadas posteriormente por ressonância magnética de crânio.

Foi realizado teste do reflexo vermelho, que se mostrou inconclusivo, sendo solicitada avaliação oftalmológica, realizada no quinto dia de vida. A fundoscopia evidenciou hipoplasia bilateral do nervo óptico, sendo sugerida a hipótese de síndrome de De Morsier.

Foram realizadas dosagens hormonais, que não evidenciaram quaisquer achados indicativos de hipopituitarismo (Tabela 1). A criança foi encaminhada para acompanhamento nos ambulatórios de genética, oftalmologia e endocrinologia pediátrica.

Caso 2: Paciente do sexo masculino, 8 anos, em primeira consulta no ambulatório de Pediatria da Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP), com queixa de cegueira bilateral e baixa estatura. Mãe com história de toxoplasmose

Tabela 1. Dosagens hormonais nos casos 1 e 2.

Substância dosada	Caso 1	Caso 2
ACTH	Aumentado	Normal
Cortisol	Normal	Normal
GH	Normal	Diminuído
IGF-1	Normal	Muito diminuído
TSH	Normal	Diminuído
T4 livre	Normal	Diminuído
Prolactina	Não dosada	Muito aumentada
FSH	Normal	Diminuído
LH	Normal	Diminuído
Glicemia	Normal	Normal

não tratada durante a gestação. Ao exame, criança com visão de vultos. Foi solicitada radiografia de punho, que evidenciou idade óssea de 4 anos, e a criança foi encaminhada para os ambulatórios de oftalmologia e endocrinologia pediátrica da FMP.

Na primeira consulta no ambulatório de endocrinologia, foram solicitadas dosagens hormonais. A criança apresentou diminuição de TSH e T4 livre, sem alterações nos demais exames (Tabela 1). Foi iniciado tratamento com levotiroxina.

Na consulta seguinte, foi solicitada tomografia computadorizada de crânio e sela túrcica, que não evidenciou alterações.

A criança foi então encaminhada ao ambulatório de Genética do Instituto Fernandes Figueira (IFF), onde foi realizada ressonância magnética de crânio. A ressonância indicou sela parcialmente vazia, redução do volume da região hipotálamo-quiasmática, afilamento bilateral dos nervos ópticos e agenesia do septo pelúcido. Somadas às alterações hormonais, foi sugerida a hipótese de displasia septo-óptica.

A criança retornou ao ambulatório de endocrinologia pediátrica, onde manteve o acompanhamento. Com 13 anos, foram constatados aumento de prolactina e diminuição de IGF-1, GH, FSH e LH, não alterados em exames anteriores. No mesmo ano, foi iniciado tratamento com GH, suspenso após três meses por solicitação da família, devido à queixa de dispneia.

Com 20 anos, iniciou acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia. Foi encaminhado para o pré-operatório de ginecomastia e encontra-se em investigação de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS). Atualmente com estatura de 1,51m e peso de 48,8kg.

DISCUSSÃO

A hipoplasia de nervo óptico é uma das maiores causas de cegueira na infância e deficiência visual nos Estados Unidos. É uma doença congênita caracterizada histologicamente por um número subnormal de axônios nos tratos ópticos, resultando em discos ópticos pequenos e pálidos. Quando ocorre em associação com anormalidades endócrinas e do sistema nervoso central, é considerada parte de um espectro de doenças conhecidas como displasia septo-óptica[4].

O diagnóstico de displasia septo-óptica pode ser dado clinicamente quando dois ou mais dos achados da tríade clássica estão presentes. Os três componentes da tríade aparecem juntos em apenas 30% dos pacientes com a síndrome[6,9]. 62% dos pacientes têm a complicação do hipopituitarismo e 60% têm um septo pelúcido ausente[5,8]. As associações neurológicas mais frequentes são crises convulsivas, atraso no desenvolvimento e paralisia cerebral[1].

Os casos familiares da doença são raros (menos de 1%), o que sugere que a etiologia precisa é provavelmente multifatorial[11]. Vários fatores de risco foram propostos, como primiparidade, desnutrição, prematuridade, infecções virais (como a citomegalovirose) e uso de drogas prescritas (como os antiepilépticos) ou ilícitas (este último com baixo respaldo pela literatura médica)[7,8].

É proposta também uma hipótese de alteração vascular nos portadores da doença. Todas as estruturas cerebrais envolvidas na síndrome estão em desenvolvimento em diferentes fases embriológicas, têm diferentes origens e são vulneráveis aos eventos vasculares, o que poderia sugerir uma sequência de interrupção vascular, possivelmente envolvendo a artéria cerebral anterior. Sendo assim, é válido atentar para anormalidades vasculares, visto sua possível associação com o desenvolvimento anômalo das estruturas cerebrais da linha média[10].

Em relação à alteração oftalmológica, a ocorrência de uma falha na diferenciação das células ganglionares da retina vem sendo sugerida. Pode haver ainda formação de retinopatia proliferativa, a qual deve ser minuciosamente avaliada e prontamente tratada, visando não rebaixar ainda mais a acuidade visual[11].

A deficiência hormonal mais comum parece ser a do hormônio do crescimento (GH). Entretanto, o hipotireoidismo central é a deficiência diagnosticada mais precocemente[4]. As deficiências hormonais podem se desenvolver ao longo do tempo, o que leva à necessidade de acompanhamento durante toda a vida[1].

Nossa primeira paciente, com alguns dias de vida, apresentava dois dos três achados ao diagnóstico; nosso segundo paciente, com oito anos de vida, apresentava os três componentes da tríade, sendo que as deficiências hormonais foram se desenvolvendo ao longo dos doze anos de acompanhamento. Assim como o relatado na literatura, o hipotireoidismo foi a primeira deficiência hormonal diagnosticada, seguida pela deficiência de GH. A criança apresentou também, entretanto, hiperprolactinemia, uma associação creditada ao efeito estimulatório do TRH sobre a secreção de prolactina, mas muito raramente descrita em associação à displasia septo-óptica[3].

Clinicamente, as manifestações podem variar de ausentes a severas[13], incluindo hipoglicemia, icterícia, micropênis com ou sem criptorquidia, nistagmo, hipotonia, espasticidade e anormalidades variadas da linha média[2,12]. Em crianças mais velhas, a baixa estatura é um achado significativo que sempre deve ser valorizado[12].

Nosso primeiro caso apresenta uma particularidade com relação aos demais casos na literatura: o diagnóstico precoce (com poucos dias de vida), suspeitado apenas devido à hipotonia ao exame físico, achado cuja gama de diagnósticos diferenciais possíveis é muito ampla, englobando não apenas causas centrais (disgenesia cerebral, lesão medular, encefalopatia hipóxico-isquêmica) e miopatias diversas, como também doenças sistêmicas agudas (por exemplo, sepse, insuficiência cardíaca congestiva e erros inatos do metabolismo). Dados adicionais ao exame físico podem sugerir uma ou outra causa, porém, frequentemente, o diagnóstico ainda é desafiador para o pediatra[14].

Além dos achados clínicos e avaliação fundoscópica, é fundamental o emprego da ressonância magnética de crânio, exame mais acurado para avaliação das malformações cerebrais que caracterizam a síndrome, além da exclusão de outras possíveis malformações associadas da linha média. Em pacientes com deformidades adicionais do cérebro ou de estruturas extraneurais, um cariótipo também deve ser solicitado. Nessa situação, um cariótipo anormal é um fator adicional de pior prognóstico em termos de desenvolvimento[15].

Quanto mais precocemente for feito o diagnóstico da síndrome e o tratamento das deficiências hormonais, melhor o prognóstico na maioria dos casos, visto que as anormalidades hormonais não tratadas trazem um fardo adicional, em termos de desenvolvimento neurológico, em uma criança já comprometida por dificuldade visual. Além disso, existem os riscos de hipoglicemia, crise adrenal e, consequentemente, morte[1], o que torna imperativo o seguimento frequente não apenas com oftalmologista, geneticista e neurologista, mas também, e, principalmente, com endocrinologista pediátrico.

REFERÊNCIAS

1. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. Eur J Hum Genet [Internet]. 2010 Abr; [citado 2018 abr 18]; 18(4):393-7. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987262/
2. Reis P, Mourão J. Septo-optic dysplasia/de Morsier's syndrome. Saudi J Anaesth [Internet]. 2017 Jan/Mar; [citado 2018 abr 20]; 11(1):106-7. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5292831/
3. Spinosa MJ, Liberalesso PBN, Vieira SC, Löhr Junior A. De Morsier syndrome associated with periventricular nodular heterotopia: case report. Arq Neuro-Psiquiatr [Internet]. 2007 Set; [citado 2019 jan 23]; 65(3a):693-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2007000400029&lng=en
4. Mohney BG, Young RC, Diehl N. Incidence and associated endocrine and neurologic abnormalities of optic nerve hypoplasia. JAMA Ophthalmol [Internet]. 2013 Jul; [citado 2018 abr 20]; 131(7):898-902. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/1682372
5. Maurya V, Ravikumar BR, Bhatia M, Rai SLCR. Septo-optic dysplasia: magnetic resonance imaging findings. Med J Armed Forces India [Internet]. 2015 Jul; [citado 2018 mai 30]; 71(3):287-9. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/279636229_Septo-optic_dysplasia_Magnetic_Resonance_Imaging_findings
6. Morishima A, Aranoff GS. Syndrome of septo-optic-pituitary dysplasia: the clinical spectrum. Brain Dev [Internet]. 1986; [citado 2018 abr 20]; 8(3):233-9. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3766900/
7. Garcia-Filion P, Borchert M. Optic nerve hypoplasia syndrome: a review of the epidemiology and clinical associations. Curr Treat Options Neurol [Internet]. 2013 Dez; [citado 2018 abr 20]; 15(1):78-89. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233151
8. Nagasaki K, Kubota T, Kobayashi H, Sawada H, Numakura C, Harada S, et al. Clinical characteristics of septo-optic dysplasia accompanied by congenital central hypothyroidism in Japan. Clin Pediatr Endocrinol [Internet]. 2017 Set; [citado 2018 abr 20]; 26(4):207-13. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5627221/
9. Cemeroglu AP, Coulas T, Kleis L. Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study. J Pediatri Endocrinol Metab [Internet]. 2015 Abr; [citado 2018 abr 20]; 28(9-10):1057-63. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879316
10. Chiaramonte I, Cappello G, Uccello A, Guarrera V, Damore A, Cavallaro T, et al. Vascular cerebral anomalies associated with septo-optic dysplasia: a case report. Neuroradiol J [Internet]. 2013 Fev; [citado 2018 mai 30]; 26(1):66-70. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278866/
11. Kiernan DF, Al-Heeti O, Blair MP, Keenan JD, Lichtenstein SJ, Tsilou ET, et al. Peripheral retinal nonperfusion in septo-optic dysplasia (De Morsier syndrome). Arch Ophthalmol [Internet]. 2011 Mai; [citado 2018 mai 30]; 129(5):671-3. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555628
12. Ferraria N, Castro S, Amaral D, Lopes L. Septo-optic dysplasia: fitting the pieces together. BMJ Case Rep [Internet]. 2013 Mai; [citado 2018 mai 30]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669845/
13. Matushita Junior JPK, Tiel C, Batista RR, Py M, Gasparetto EL. Septo-optic dysplasia plus clinical presentation and magnetic resonance imaging findings. Arq Neuro-Psiquiatr [Internet]. 2010; [citado 2018 dez 17]; 68(2):315-6. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/anp/v68n2/32.pdf
14. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. Semin Pediatr Neurol [Internet]. 2008 Mar [citado 2019 jan 23]; 15(1):10-20. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342256
15. Golden JA, Bönnemann CG. Developmental structural disorders. In: Goetz C, ed. Textbook of clinical neurology. 3rd ed. Chicago: Saunders; 2007. p. 571-3.