

SÍNDROME DA REGRESSÃO CAUDAL: UM RELATO DE CASO

CAUDAL REGRESSION SYNDROME: A CASE REPORT

Patricia Oliveira de **ALMEIDA**³
Taís Elisabete Crivellaro de **MENEZES**²
Sandra Maria Herondina Coelho Ávila de **AGUIAR**¹

RESUMO

A síndrome da regressão caudal (SRC) é uma malformação rara descrita pela primeira vez por Bernard Duhamel, em 1960, como um espectro de malformações congênitas que consiste de anomalias do resto dos sistemas urinário e genital, da espinha lombossacral das extremidades inferiores. Atualmente é caracterizada por anomalia anorretal e do sistema genital e desenvolvimento incompleto do sacro. Discute-se que o diabetes materno, a predisposição genética, teratogênicos, interação entre fatores ambientais e a hipoperfusão vascular sejam possíveis causas. O prognóstico depende da severidade do defeito espinhal e das anomalias associadas, em casos severos são associados geralmente com problemas cardíacos, renais e respiratórios, que são responsáveis por morte neonatal adiantada. As crianças sobreviventes geralmente possuem função mental normal. O objetivo deste estudo foi descrever e apresentar as características buco-dentais, clínicas e comportamentais de um paciente com SRC assistido no Centro de Assistência Odontológica a Excepcionais, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, SP, Brasil.

UNITERMOS: Diabetes mellitus; Pacientes com deficiência; Tratamento odontológico; Síndrome da regressão caudal; Malformações congênitas.

INTRODUÇÃO

A síndrome da regressão caudal (SRC) é uma condição de malformação rara

descrita pela primeira vez por Bernard Duhamel, em 1960, como um espectro de malformações congênitas que consiste de anomalias do resto dos sistemas urinário e genital, da espinha lombossacral das extremidades inferiores. Atualmente é caracterizado por anomalia anorretal e do sistema genital e desenvolvimento incompleto do sacro^{1,2,3,4}.

Segundo Smith, sua incidência, embora ainda não bem determinada, ocorre aproximadamente em 1:60000 nascidos vivos, com maior prevalência do sexo masculino. Em casos de gêmeos monozigóticos, a incidência pode aumentar de 100 a 150 vezes em relação a partos únicos. Há evidências que a incidência global seja de 1 : 7500 nascimentos vivos.⁵

Anteriormente esse distúrbio era agrupado com a sirenomelia a qual acreditava-se representar a sua forma mais grave. Evidências recentes sugerem que

as duas não possuem uma relação patogênica. Enquanto a sirenomelia e seus defeitos associados são produzidos por uma alteração vascular inicial e que acarreta um “seqüestro arterial vitelínico”, a síndrome da regressão caudal é mais heterogênea no que diz respeito a sua etiologia e a patogênese do desenvolvimento^{2,5}.

Sua etiologia é ainda obscura. Discute-se que o diabetes materno, a predisposição genética, teratogênicos, interação entre fatores ambientais e a hipoperfusão vascular sejam possíveis causas. Existem trabalhos experimentais tentando indicar a administração de insulina, a hipoglicemia e a hiperglicemia como agentes desencadeantes da síndrome. A hiperglicemia é o teratógeno mais comumente envolvido nesta síndrome. Parece que a hiperglicemia leva a uma produção aumentada de radicais livres a partir do influxo de glicose através das células lesadas e membranas mitocondriais, sobrepondo-se à capacidade enzimática imatura de neutralizar este excesso de radicais livres. Este excesso de radicais livres pode ter efeito teratogênico direto ou através de uma

1 - Professor adjunto do Departamento de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP

2 - Aluna do curso de Doutorado do Departamento de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP

3 - Aluna da Graduação do Curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP

cadeia de eventos, incluindo o aumento da peroxidação lipídica, levando finalmente a um rompimento o sinal de transcrição. Esta anomalia não é de etiologia hereditária, o risco de recorrência é muito pequeno, embora mais alto nos diabéticos^{2, 3, 4, 6, 7, 8}.

A taxa de incidência da regressão caudal é 200 vezes mais alta em pacientes com história materna de diabetes insulino-dependente. Nas pacientes normais, a incidência da SRC ocorre em 0,2 a 1%. No entanto, a história de diabetes materna ocorre em somente 16% a 22% nos recém-nascidos com SRC^{2, 3, 4, 9}. Passarge et al. observaram antecedentes maternos de diabetes em 16% a 38% dos casos de regressão caudal, respectivamente^{5, 7, 10, 11, 12, 13}. Cerca de 22% dos casos estão associados com diabetes mellitus I ou um outro tipo de diabetes mellitus na mãe^{3, 4, 7, 8}, sendo que em mulheres que fazem uso de insulina a probabilidade de gerar uma criança especial é maior em relação a mulheres não dependentes de insulina, também pode estar associada a anomalias musculoesqueléticas, sistema genital, cardíaco, respiratório e gastrointestinais^{3, 4, 8, 13, 14}. A insulina não atravessa a placenta e, portanto, não age sobre o feto; entretanto, ela aumenta o teor das catecolaminas e do corticosteróide por estímulo adrenal, agindo sobre vários órgãos, apresentando distúrbios sistêmicos. A placenta é uma barreira efetiva à insulina materna e a insulina fetal não é produzida antes da 8ª semana de gestação. Assim o feto parece ser vulnerável ao insulto hiperglicêmico durante esse período. Desse modo, bom controle diabético no período periconcepcional e durante a gestação, principalmente no 1º trimestre de gravidez é de suma importância na prevenção de malformações congênitas. Aparentemente o pai diabético não tem efeito no desenvolvimento de malformações nos seus filhos^{2, 8, 15}.

Os defeitos estruturais, de graus variados, na região caudal caracterizados nesse padrão de malformação incluem: desenvolvimento incompleto do sacro e, numa menor extensão, das vértebras lombares; ausência do corpo sacral, acarretando um achatamento das nádegas, encurtamento da fenda interglútea e depressão das nádegas, ruptura da medula espinhal distal com comprometimento neurológico acarretando desde a incontinência urinária ou fecal até uma lesão neurológica completa e diminuição acentuada do crescimento da região caudal resultante da diminuição dos movimentos das pernas, secundária ao comprometimento neurológico. As crianças mais gravemente afetadas apresentam flexão e abdução dos quadris e pterígio poplíteo decorrente da falta de movimento. A ocorrência do pé equino varo e calcâneo valgo é comum. As anormalidades ocasionais incluem agenesia renal, ânus imperfurado, lábio leporino, fenda palatina, microcefalia e meningomielocoele. Implantação dentária anômala na arcada dentária anômala na arcada dentária superior. Também é caracterizada por malformação da coluna vertebral, coluna bífida e meningocele^{1, 3, 4, 5, 10}.

O prognóstico depende da severidade do defeito espinhal e das anomalias associadas, em casos severos são associados geralmente com problemas cardíacos, renal e respiratório, que são responsáveis por morte neonatal adiantada.

As crianças sobreviventes geralmente possuem função mental normal^{3, 4, 14}.

As metas principais do tratamento consistem em observar e controlar os possíveis problemas cardíacos, pulmonares, renais, cirurgias ortopédicas podem ser realizadas para auxiliar o portador, além disso, a fisioterapia é realizada para melhorar a qualidade de vida do paciente. O tratamento urológico e ortopédico é necessário para a maioria dos pacientes que sobrevivem^{3, 10}. Um controle metabólico na gestação, também se faz necessário^{1, 3, 8}.

Assim exposto, o objetivo deste estudo foi descrever e apresentar as características buco-dentais, clínicas e comportamentais de um paciente diagnosticado com Síndrome da Regressão Caudal que foi assistido no Centro de Assistência Odontológica a Excepcionais, Unidade Auxiliar da Faculdade de Odontologia do campus de Araçatuba (CAOE-FOA-UNESP), estado de São Paulo, Brasil.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, com 3 anos e 8 meses de idade, pardo, diagnosticado com SRC através de exame citogenético realizado no Serviço de Aconselhamento Genético (SAG), da Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu – UNESP, estado de São Paulo, Brasil, procurou o CAOE para tratamento odontológico, acompanhado de sua mãe. Esta relatou que durante a gravidez já era diabética há 9 anos e fazia controle com medicamento (Diabinese), deixando de fazer uso do mesmo após o 3º mês de gravidez. O pré-natal foi realizado em todo o período gestacional.

Durante o parto, do tipo cesárea, a criança nasceu cianótica, pesando 2050g.

O paciente firmou o pescoço aos 2 meses, sentou aos 10 meses, aos 18 meses começou a formar frases, engatinhou com 12 meses e começou a andar com 24 meses. Porém aos 11 meses a mãe notou algo de errado com sua altura. Através de avaliação da idade óssea, aos 2 anos de idade, foi observado que sua formação estrutural era compatível com a de uma criança de 6 meses de vida.

As características físicas observadas foram: membros curtos com epífises grossas, mãos e pés pequenos, dedos curtos, prega sinusial à direita, alteração em coluna e

em MMII, abaulamento frontal, nariz em sela, tórax protuso, cifose tóraco-lombar, pernas curtas com genu-valgo e ADNPM. A avaliação tomográfica e radiológica do crânio foi normal.

A avaliação radiológica da coluna tóraco-lombosacral revelou: inversão da lordose lombar,

estreitamento do canal raquidiano na transição lombo sacral, fusão incompleta do arco neural posterior ao nível L-5, cóccix rudimentar com aumento da esclerose óssea ao nível de primeiras vértebras sacrais.

Ao exame da cavidade bucal, pôde-se observar cárie de mamadeira, com lesões em estágio avançado de destruição, afetando toda a dentição decídua e, por conseqüência, comprometendo a mastigação, deglutição, dicção e saúde geral do paciente. Não havia nenhuma manifestação bucal de alteração genética, bem como a cronologia da dentição permanente apresentou-se normal.

O tratamento odontológico preconizado foi a exodontia total da dentição decídua com acompanhamento periódico da saúde bucal do paciente, assim como orientações de cuidados de higiene bucal para o responsável. Também foi indicado o acompanhamento neurológico, ortopédico, psicopedagógico e fonoaudiológico do paciente. Atualmente o tratamento consiste em preservação.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Bernard Duhamel, que descreveu a SRC pela primeira vez em 1960, relatou se tratar de anomalias do sistema urinário e genital, da espinha lombossacral das extremidades inferiores. Também caracterizada por malformação da coluna vertebral, desenvolvimento do sacro e numa menor extensão, as vértebras lombares^{1,2,4,10}. Tais características clínicas e anatômicas puderam ser observadas no infante aqui descrito. Conforme citado, a avaliação radiológica da coluna tóracolombo- sacral revelou inversão da lordose lombar, estreitamento do canal raquidiano na transição lombo sacral, fusão incompleta do arco neural posterior ao nível de L-5, cóccix rudimentar com aumento da esclerose óssea ao nível das primeiras vértebras sacrais. Embora a criança não apresentasse alterações nos sistemas cardiovascular, respiratório, genital e digestivo, a literatura relata que pacientes portadores desta síndrome apresentam alterações nesses sistemas e devem receber assistência médica^{1,2,3,4,10}.

Esse distúrbio costumava ser agrupado anteriormente com a sirenomelia, a qual acreditava-se ser a representação de sua forma mais grave através de fusão das extremidades inferiores. Evidências recentes sugerem que as duas malformações não possuem uma relação patogênica. Enquanto a sirenomelia e seus defeitos associados são produzidos por um padrão vascular anormal, uma vez que os recém nascidos geralmente têm artéria umbilical única originando da região alta da cavidade abdominal e isto pode, então, desviar o fluxo sanguíneo da região caudal levando ao seu subdesenvolvimento; a síndrome da regressão caudal é mais heterogênea no que diz respeito a sua etiologia e à patogênese do desenvolvimento.

É importante ressaltar ainda que a sirenomelia raramente está associada a diabetes insulino-dependente, sendo mais freqüente em gêmeos monozigóticos^{2,5}.

Embora a etiologia da SRC ainda seja bastante obscura e várias possíveis causas sejam apontadas, tais como a predisposição genética, teratogênicos, interação entre fatores ambientais e a hipoperfusão vascular; a diabetes materna ainda parece ser um dos principais causadores desse raro distúrbio. O mecanismo teratogênico da SRC nos recém-nascidos de mães diabéticas insulino-dependentes não está completamente compreendido. Vários fatores, entre os quais, a hiperglicemia, hipóxia, cetonemia e anormalidade nos aminoácidos, a glicosilação de proteínas ou equilíbrio hormonal tem sido relatados como potenciais teratogênicos. Parece que a hiperglicemia leva a uma produção aumentada de radicais livres a partir do influxo de glicose através das células lesadas e membranas mitocondriais, sobrepondo-se a capacidade enzimática imatura de neutralizar este excesso de radicais livres. Este excesso de radicais livres pode ter efeito teratogênico direto ou através de uma cadeia de eventos, incluindo o aumento da peroxidação lipídica, levando finalmente a um rompimento o sinal de transcrição. Aparentemente, o pai diabético não tem efeito no desenvolvimento de malformações nos seus filhos^{2,3,4,5,7,8,10,11,13,16,17}.

A placenta é uma barreira efetiva à insulina materna e a insulina fetal não é produzida antes da 8ª semana de gestação. Assim, o feto parece ser vulnerável ao insulto hiperglicêmico durante este período. Logo, bom controle diabético no período periconcepcional e durante a gestação, principalmente no 1º trimestre de gravidez é de suma importância na prevenção de malformações congênitas^{2,8,15}.

O fato de a mãe ser diabética desde o período gestacional no caso apresentado vem confirmar os indícios acima descritos sobre a incidência da SRC.

Em contrapartida, embora existam relatos de que as sulfas antidiabéticas orais tomadas no primeiro trimestre de gestação possam provocar o nascimento de crianças portadoras de problemas mentais, no caso descrito pôde-se observar que o paciente apresentava-se normal intelectualmente¹⁵.

Recentemente os genes homeobox (Hox) tem se tornado o foco de atenção na SRC.

Tais genes foram originalmente identificados na *Drosophila* e desempenham importante papel na especificação dos segmentos que vão originar as regiões da cabeça, tórax e abdominal. Os Hox são necessários para o desenvolvimento de vários órgãos e esqueleto. As alterações no padrão de expressão destes genes Hox têm produzido anomalias congênitas. O gene homeobox HLXB9 tem sido o mais importante causador da agenesia sacral parcial (agenesia sacral autossômica dominante). Estudos em fetos animais (ratos) têm evidenciado que o

diabetes materno altera a expressão dos genes Hox nos pulmões^{2, 8}.

A raridade de manifestação da SRC relatada na literatura é mais uma vez confirmada no presente relato. O CAOÉ, mesmo recebendo e atendendo um grande número de pacientes com necessidades especiais variadas diariamente, apresentou em seus arquivos apenas uma manifestação comprovada desta síndrome. Infelizmente, ressalta também o baixo índice de sobreviventes nascidos com tal síndrome^{2, 3, 4, 5, 15}.

O tratamento eleito para o paciente em questão foi o mesmo tipo de tratamento preconizado pela literatura, que consiste no atendimento e acompanhamento neurológico, ortopédico, psicopedagógico e fonoaudiológico^{1, 3, 4, 10}.

Embora rara, a SRC é um distúrbio que merece estudos mais aprofundados, sobretudo a respeito de sua etiologia e tratamento, o que poderá proporcionar melhor desenvolvimento e condições de vida para os pacientes portadores.

ABSTRACT

The caudal regression syndrome (CRS) is a rare malformation that had been reported at first for Bernard Duhamel in 1960 as a spectrum of congenital malformations that consists of anomalies of the rest of the urinary and genital systems, and of the lumbosacral spine of the lower extremities. Nowadays it is characterized by anorectal and genital system anomalies, and incomplete development of the sacrum. Maternal diabetes, genetic predisposition, teratogenics, environmental factors interaction and vascular hypoperfusion are considered to be probably the causes. The prognostic depends on the severity of the spinal defect and the associated anomalies, in severe cases are generally associated with heart, renal and pulmonary problems that cause advanced neonatal death. Children that survive generally have normal mental functions. The aim of this study was to describe and present the dental, clinical and behavioral characteristics of a patient with CRS that was assisted in Center of Deontological Assistance to Patients with Special Needs, in Deontology School of Araçatuba, São Paulo state, Brazil.

UNITERMS: *Diabetes mellitus; Special needs patients; Dental treatment; caudal regression syndrome; Congenital malformations*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Altamura G, Piferi M, Michelotti F, Meschi P. Síndrome della regressione caudale com assenza completa del rachide lombo-sacrale in figlio di donna diabética. *Minerva Pediatr.* 1988; 40:367-1.
- 2 - Zaw W, Stone DG. Síndrome de regressão caudal em gestante gemelar com diabetes tipo II. *J Perinatol.* 2002; 22:171-4
- 3 - Kahilogullari G, Tuna H, Aydin Z, Vural A, Attar A, Deda H. Caudal regression syndrome diagnosed after the childhood period: a case report. *Neuroanatomy.* 2005; 4: 16-7.
- 4 - Fayyaz A, Ilyas M, Iqbal O. Pre-natal diagnosis of caudal regression syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2007; 17:425-6.
- 5 - Adeck LSR, Leone RC, Ramos ALJ, Kim AC, Gonzáles HC, Barba FM, et al. Síndrome da regressão caudal em filhos de mãe diabética pós pancreatectomia. *J Pediatr* 1985; 58: 211-5.
- 6 - Aslan H, Yanik H, Celikaslan N, Yildirim G, Ceylan Y. Prenatal diagnosis of caudal regression syndrome. 2001. Disponível em < <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2393-1-8.pdf>.> Acesso em 23 jul. 2009
- 7 - Stroustrup SA, Grable I, Leurne D. Caudal Regression Syndrome in the fetus of a diabetic mother. *Radiology.* 2004; 230: 229-33.
- 8 - Golbert A, Campos MAA. Diabetes melitos tipo 1 e gestação. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2008; 52:307-14.
- 9 - Chan BWH, Chan K-S, Koide T, Yeung S-M, Leung AJC, Coop AJ, et al. Maternal diabetes increases the risk of caudal regression caused by retinoic acid. Sept. 2002. Disponível em: <<http://www.findarticles.com/cf-dls/m0922/9-51/91202445/p3/article.ghtml?term=>>> Acesso em: 23 jul. 2009.
- 10 - Jones KL. Padrões reconhecíveis de malformações congênitas 5.ed. São Paulo: Manole, 1998.
- 11 - Martins JL, Gerardi Filho VA, Vital Junior PF, Ximenes AA, Martins ECS. Anomalia anorretal associada a regressão caudal. *Pediatria Mod.* 1997; 33: 177-8.
- 12 - Montenegro BAC, Rezende Filho J. Malformações da espinha: Il síndrome de regressão caudal e teratoma sacrocóccigeo Femina. 1999; 27: 505-10.
- 13 - Rocha GZ, Daré Junior S, Azevedo RS, Fernandes GC. Sirenomelia. *Jornal de Pediatria,* 1984; 57: 168-79.
- 14 - Silva RS, Philippe J. Caudal regression syndrome. Disponível em: < <http://groups.msn.com/caudal-Regressionsacral-Agenesis/whatissacrpage2.msnw> > Acesso em 25 março 2004.
- 15 - Fourniol Filho A. Pacientes especiais e a odontologia. São Paulo: Ed. Santos;1998.
- 16 - Towfighi J, Housman C. Spinal cord abnormalities in caudal regression syndrome. *Acta Neuropathol.*(Berl). 1991; 81: 458-66.

17. Adra A, Cordero D, Mejides A, Yasin S, Salman F, O'Sullivan MJ. Caudal regression syndrome: etiopathogenesis, prenatal diagnosis, and perinatal management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1994; 49: 508-16.

Endereço para correspondência

**Sandra Maria Herondina Coelho
Ávila de Aguiar**

Departamento de Odontologia Infantil e Social

Faculdade de Odontologia de Araçatuba UNESP

Rua José Bonifácio, 1193 - Araçatuba - SP

CEP: 16.015-050

Email: saguiar@foa.unesp.br