

**Síndrome de Cockayne: revisão de literatura**

**Cockayne syndrome: literature review**

Paulo Fernando Lôbo Correa<sup>1</sup>, Cejane Oliveira Martins Prudente<sup>2</sup>

**Resumo**

**Introdução:** A síndrome de Cockayne (SC) é um distúrbio autossômico recessivo raro. Suas características principais são: nanismo, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, dermatite por fotossensibilidade, aparência facial típica e senilidade precoce. Para suas debilidades o tratamento é puramente sintomático e não existe restrição na dieta e nem tratamento farmacológico ou hormonal bem definido. **Objetivo:** Analisar por meio de uma revisão da literatura nacional e internacional o histórico, frequência, modo de herança, características, classificações, patogênese molecular, critérios diagnósticos, exames complementares, diagnóstico diferencial e o tratamento da SC. **Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura temática e de atualização. As publicações seguiram os critérios de inclusão, sendo: artigo de periódico nacional ou internacional; redigido em português, inglês ou espanhol; indexados em bases de dados informatizados; e ter sido publicado no período de 1936 a 2010. O descritor utilizado foi: síndrome de Cockayne (em português) e Cockayne Syndrome (em inglês). Foram consultadas as bases de dados informatizadas em Ciências da Saúde. A coleta de dados aconteceu em outubro e novembro de 2010 e após a busca e seleção das publicações, que atendiam aos critérios de inclusão, os trabalhos selecionados foram recuperados na íntegra e analisados em profundidade. **Resultados e Conclusão:** Esta revisão mostrou que apesar de se tratar de uma entidade rara há uma quantidade significativa de estudos sobre a SC, que permitiram: classificar a SC em diferentes tipos; estabelecer critérios diagnósticos clínicos definidos; e reunir importantes informações a respeito da sua patogênese molecular. Porém, ainda carece de mais estudos que melhor definam e detalhem estratégias de tratamento.

77

**Palavras-chave:** síndrome; síndrome de Cockayne; síndrome de Cockayne tipo II.

**Abstract**

**Introduction:** Cockayne syndrome (CS) is a rare autosomal recessive disorder, its main characteristics are dwarfism, developmental delay, photosensitivity dermatitis, typical facial appearance and early senility. For its weaknesses treatment is purely symptomatic and there is no restriction on diet and hormonal or pharmacological treatment or well defined. **Objective:** Analyze through a literature review national and international history, frequency, mode of



*inheritance, characteristics, classifications, molecular pathogenesis, diagnostic criteria, laboratory tests, differential diagnosis and treatment of CS. **Methods:** We performed a literature review and thematic update. The publications were sought according to the inclusion criteria: being a research paper in national or international journal, written in Portuguese, English or Spanish; indexed in computerized databases, and have been published in the period 1936 to 2010. The descriptor (search term) as the index of the search was: Síndrome de Cockayne (in Portuguese) and Cockayne syndrome (in English). Asked in computer databases Health Sciences Data collection took place in October and November 2010 and after the search and selection of publications that met the inclusion criteria, selected papers were retrieved in full and analyzed in depth. **Results and Conclusion:** This review showed that although it is a rare entity there is a significant amount of research on the SC, allowing: to classify the different types SC; establish agreed clinical diagnostic criteria, and gather important information about your molecular pathogenesis. But still needs more studies that better define treatment strategies and detailing.*

**Keywords:** Syndrome; Cockayne Syndrome; Cockayne Syndrome, Type III.

---

1. Fisioterapeuta e Especialista em Fisioterapia Pediátrica e Neonatal.
  2. Fisioterapeuta, Doutora em Ciências da Saúde, Docente da PUC Goiás, da UEG e do CEAFI PÓS-GRADUAÇÃO.
- 

78

---

## Introdução

A síndrome de Cockayne (SC) é um distúrbio autossômico recessivo<sup>1,2</sup> raro<sup>3-5</sup>, causada por mutações em genes que codificam as proteínas envolvidas no reparo de DNA e nas que interagem com seu mecanismo transcricional<sup>1,6-9</sup>.

Sua prevalência é desconhecida, mas estima-se que seja menor do que a definida para síndromes raras (1:100.000 nascidos vivos)<sup>3-5</sup>, isto porque até 1992 tinham sido relatados apenas 150 casos em todo o mundo<sup>3</sup>.

Suas principais características<sup>2-5,10,11</sup> são: nanismo, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual progressiva, marcha deficiente, retinopatia e/ou catarata progressivas, perda da audição progressiva, cáries dentárias, dermatite por fotossensibilidade, perda da gordura subcutânea; aparência facial típica (olhos fundos, maxilares projetados, nariz em forma de bico de “papagaio” e orelhas grandes); alterações neurológicas como microcefalia, retinite pigmentosa, atrofia óptica, comprometimento do neurônio motor superior e do cerebelo (de progressão lenta), calcificações intracranianas, deterioração neurológica progressiva com desmielinização difusa do sistema nervoso central e periférico; senilidade precoce e curta expectativa de vida, com morte geralmente por inanição e



complicações infecciosas na adolescência ou no máximo na terceira década de vida.

Descobriu-se que há diferenças e particularidades em cada caso, que as características “comuns” iniciais tratavam-se apenas da SC clássica ou tipo I<sup>3,10,12</sup>, forma mais comum com início durante o segundo ano de vida. Porém, além dela há: a SC tipo II (congenita) com início mais precoce (durante o primeiro ano de vida) e com sintomas mais graves e menor expectativa de vida, em torno dos 7 anos<sup>3,13</sup>; a SC tipo III forma mais branda, com início tardio e sintomas moderados<sup>3,14</sup>; e Xeroderma Pigmentoso associado a SC<sup>3,15-17</sup>.

Por isso, como entidade rara que mesmo com características comuns se apresenta de forma bem diversa nos casos já relatados, é importante relatar e compilar todos os casos e informações a seu respeito no intuito de contribuir para o seu entendimento e se conhecer melhor as suas diferentes formas de evolução.

Neste contexto este estudo teve por objetivo analisar por meio de uma revisão da literatura nacional e internacional o histórico, frequência, modo de herança, características, classificações, patogênese molecular, critérios diagnósticos, exames complementares, diagnóstico diferencial e o tratamento da SC. Para tanto, foi realizado levantamento bibliográfico, cujos resultados serão apresentados no presente estudo.

## Métodos

Foi realizada uma pesquisa exploratória descritiva, por meio de revisão da literatura temática e de atualização. Na operacionalização desta revisão, foram seguidas as etapas: seleção da questão temática norteadora, estabelecimento dos critérios para a seleção da amostra, amostragem ou busca na literatura dos estudos, análise dos estudos incluídos e síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados por meio da apresentação da revisão.

As publicações seguiram os seguintes critérios de inclusão: ser artigo de pesquisa em periódico nacional ou internacional; redigido em português, inglês ou espanhol; indexados em bases de dados informatizados; e ter sido publicado no período de 1936 (data do primeiro relato sobre a SC) a 2010. Foi considerado artigo de pesquisa, aquele que divulga os resultados de uma atividade de investigação, organizado conforme metodologia científica. Foram escolhidas as seguintes categorias: artigos originais, revisões, atualizações, comunicações breves/estudo de caso e relato de experiência. Excluíram-se artigos como resenhas de livro e, ou carta ao leitor, além de teses, dissertações e capítulos de livros. Esta escolha metodológica objetivou eliminar publicações que não passaram por rigorosa avaliação e revisão por pares, de modo a se selecionar apenas a literatura indexada.

O descritor (termo de busca) como indexador da busca, registrada na Bireme e na Medical Subject Headings, foi: síndrome de Cockayne (em



português) e Cockayne Syndrome (em inglês). Consultado nas bases de dados informatizadas: BioMed Central Journals, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Scientific Electronic Library Online (SciELO), SCIRUS (Elsevier), Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) = Electronic Journals Library, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal (RCAAP) e WorldCat. Escolhidas por serem bases de dados da Literatura nacional e internacional em Ciências da Saúde.

A coleta de dados aconteceu em outubro e novembro de 2010 e após a busca e seleção das publicações, que atendiam aos critérios de inclusão, os trabalhos selecionados foram recuperados na íntegra e analisados em profundidade.

## Resultados e discussão

### Histórico da síndrome de Cockayne

O nome da síndrome é uma homenagem a Edward Alfred Cockayne (1880 - 1956), médico britânico que foi o primeiro a descrevê-la em 1936. Ele observou duas crianças com nanismo, hipotrofia e surdez, que eram irmãs pertencentes a uma prole de sete filhos (os demais irmãos não tinham nenhuma alteração) de um casal sem qualquer tipo de relação consanguínea<sup>18</sup>. Em 1946 Cockayne volta a relatar o mesmo caso, desta vez com ênfase na evolução e nas alterações destas crianças após dez anos, além de relatar com detalhes as características físicas de seus familiares e constatar que não há familiares com características semelhantes à destas duas crianças. Ele ressalta que durante este período de dez anos não houve relato de qualquer caso semelhante<sup>19</sup>.

Algum caso semelhante foi descrito apenas em 1950, em Londres, em dois irmãos de uma prole de quatro, filhos de pais sem nenhuma relação de parentesco. Os autores chamam a atenção para a semelhança com os casos descritos por Cockayne e também com algumas características da progeria<sup>20</sup>. Depois outro caso foi descrito em 1955, desta vez em cinco irmãos de uma prole de seis, filhos de pais sem relações consanguíneas. Eles pareciam ser mais gravemente acometidos, com três óbitos (aos 9 meses, aos 4 anos e aos 7 anos). O autor deste relato sugere que as semelhanças encontradas nos casos das três famílias descritas até então já eram suficientes para agrupá-los em uma nova entidade clínica comum<sup>21</sup>. Desta forma, os primeiros a usar o termo “Síndrome de Cockayne” foram Marie et al. em 1958 ao descrever mais um caso<sup>22</sup>.

Muitos anos depois e após vários relatos uma importante contribuição foi a revisão de 140 casos realizada por Nance e Berry, em 1992, que define os critérios diagnósticos, as características e as complicações da



Síndrome de Cockayne (SC). Elas relataram que até a ocasião havia sido citado apenas 150 casos<sup>3</sup>.

### Frequência

A prevalência da SC é desconhecida, mas estima-se que ela seja menor do que a definida para síndromes raras (1:100.000 nascidos vivos), pois até 1992 tinham sido relatados apenas 150 casos em todo o mundo<sup>3-5</sup>. Com exceção de certas populações isoladas ou populações endogâmicas ("populações puras"), onde se observou que ela aparece com uma frequência maior, como por exemplo, na população isolada e nativa de Manitoba, no Canadá<sup>3,13,23</sup>.

Porém, sabe-se que não há predileção racial e nem de sexo, ou seja, a sua relação entre o sexo masculino e feminino é igual<sup>3</sup>.

### Modo de herança

A SC é herdada de forma autossômica recessiva. Portanto, o risco dos membros de uma mesma família de serem portadores é: os pais de uma criança afetada são heterozigotos obrigatórios e por isso cada um deles tem um alelo mutante, são heterozigotos (portadores) assintomáticos; os irmãos têm uma probabilidade na concepção de 25% de chance de ser afetado, 50% de chance de ser um portador assintomático, e 25% de chance de não ser afetado e nem portador; e é seguro presumir que todos os indivíduos homozigotos serão reconhecidos como atingidos dentro dos primeiros anos de vida<sup>1,2,24,25</sup>.

A reprodução não foi relatada em qualquer indivíduo com SC tipos I ou II<sup>3</sup>, e em apenas uma mulher com o tipo SC tipo III<sup>14</sup>. Cada filho de uma pessoa afetada é uma portadora obrigatória. Em relação a outros membros da família os irmãos dos pais de um afetado têm a probabilidade de 50% de ser um portador<sup>1,2,24,25</sup>.

É possível identificar um portador por meio de testes nos membros da família em situação de risco, uma vez que as mutações já foram identificadas; o que possibilita o aconselhamento genético para o planejamento familiar e o momento ideal para a determinação do risco genético antes da gravidez<sup>26,27</sup>.

### Características

Dentre as características da SC estão: gestação e parto sem intercorrências ou particularidades, com peso e estatura ao nascimento normais<sup>1,2,5,10,28,29</sup>; dermatite por fotossensibilidade (início aos 6 meses de idade<sup>1-5,10,11,28,29</sup>); retardo de crescimento com nanismo<sup>1-5,10,11,28,29</sup>; alterações músculo-esqueléticas como microcefalia, baixa estatura, membros longos, com contraturas articulares, mãos e pés grandes, cifose, epífises escleróticas dos



dedos e osteoporose podem ser observadas<sup>1-5,10,11,28,29</sup>; alterações neurológicas como deficiência intelectual progressiva, retinite pigmentosa, atrofia óptica, sinais de comprometimento do neurônio motor superior e do cerebelo de progressão lenta, calcificações intracranianas, desmielinização difusa do sistema nervoso central e dos nervos periféricos que resultam na deterioração neurológica progressiva, tais como ataxia, tremores e roda dentada<sup>1-5,10,11,28,29</sup>; aparência facial típica com olhos fundos, maxilares projetados, nariz em forma de “bico de papagaio”, dermatite seborréica na face em forma de asa de borboleta e orelhas grandes dão ao paciente um aspecto “Mickey Mouse”<sup>1-5,10,11,29</sup>; retinopatia e/ou catarata progressivas, opacidade da córnea e nistagno que geralmente levam a cegueira, além de perda de audição progressiva<sup>1-3,5,10,11,29</sup>; atraso no desenvolvimento neuropsicomotor<sup>1-3,5,10,11</sup>; marcha deficiente<sup>1-5,10,11,28,29</sup>; cáries dentárias<sup>1-5,10,11,28,29</sup>; perda da gordura subcutânea<sup>1-3,5,10,11</sup>; hipogonadismo em 30% dos homens e menstruação irregular no sexo feminino<sup>1-5,10</sup>; senilidade precoce e curta expectativa de vida, com morte geralmente por inanição e complicações infecciosas na adolescência ou no máximo na terceira década de vida<sup>3-5,10</sup>; estão associados diversos transtornos, como hiperbetalipoproteinemia; hiperinsulinemia; nefropatia e níveis baixos de glicose no sangue, devido a anormalidades na regulação da glicose sanguínea; neuropatia periférica com diminuição da velocidade de condução nervosa e desmielinização segmentar<sup>2-5,10,11,29</sup>.

### Classificações dos tipos de SC

Inicialmente acreditava-se que a SC tinha um curso de desenvolvimento e características comuns, porém com o tempo percebeu-se diferenças e particularidades, até se descobrir que estas características “comuns” iniciais tratavam-se apenas da denominada Síndrome de Cockayne clássica ou tipo I<sup>3,10,12,24</sup>. Hoje é reconhecido que a SC abrange um espectro que inclui outros tipos e esta classificação é feita conforme a gravidade e idade de início<sup>3</sup>. A SC tipo I, a forma “clássica”, é a forma mais comum e tem início precoce na infância (segundo ano de vida); SC tipo II (SC congênita) tem início mais precoce (durante o primeiro ano de vida) com sintomas graves e menor expectativa de vida, em torno dos 7 anos, anteriormente chamado cerebro-oculo-facio-esquelético síndrome (COFS)<sup>13</sup> e síndrome Pena-Shokeir; SC tipo III, uma forma mais branda que tem início tardio na infância, com sintomas moderados<sup>14</sup>; e Xeroderma Pigmentoso com síndrome de Cockayne (SC-XP)<sup>15,16</sup>.

**Na SC tipo I o crescimento** pré-natal é geralmente normal, ao nascimento, o comprimento, o peso e a circunferência da cabeça são normais. Nos primeiros dois anos, no entanto, o crescimento e o desenvolvimento caem para abaixo do normal, até o momento em que a doença se manifesta plenamente e a altura, peso e circunferência da cabeça ficam abaixo do quinto percentil. A alteração progressiva da visão, audição e do sistema nervoso central e periférico leva a grave incapacidade. Cáries dentais severas



ocorrerem em até 86% dos indivíduos. A fotossensibilidade pode ser grave, mas não há predisposição para o câncer de pele. Outras anormalidades clínicas ocorrem em cerca de 10% ou mais dos indivíduos, como: Neurológicas - aumento do tônus/espasticidade, hiper ou hiporreflexia, alterações da marcha ou incapacidade de andar, ataxia, incontinência urinária, tremor, alterações ou ausência de fala, convulsões, choro fraco e má alimentação (na criança), atrofia muscular e alterações comportamentais; Dermatológicas - rash malar e anidrose; Oftalmológica - enftalmia, retinopatia pigmentar (60-100%), eletroretinograma anormal, catarata de vários tipos (15-36%), atrofia óptica, hipermetropia, diminuição ou ausência de lágrimas, estrabismo, nistagmo, fotofobia, estreitamento das arteríolas da retina e microftalmia; Dental - dentes ausentes ou hipoplásicos, erupção retardada dos dentes decíduos e má oclusão; Renal - anormalidades da função renal e alterações patológicas foram observadas em relatos de casos, mas geralmente não são clinicamente significativas; Endócrino - testículos que não descem, atraso ou ausência de maturação sexual, sendo que nos indivíduos com tipos clássicos ou graves (I ou II) não foram relatados casos de reprodução; e Gastrointestinais - aumento do fígado ou baço. A morte geralmente ocorre na primeira ou segunda década, a idade média de morte é de 12 anos, mas a sobrevivência na terceira década tem sido relatada<sup>3</sup>.

Na **SC tipo II** ou SC "pré-natal" (tipo grave) há falha no crescimento desde o nascimento, com desenvolvimento neurológico pouco ou nenhum no pós-natal. Cataratas congênitas ou outras anomalias estruturais do olho estão presentes em 30%. Os indivíduos afetados têm artrogripose, contraturas precoces da coluna (cifose e/ou escoliose) e nas articulações. As crianças afetadas geralmente morrem por volta dos sete anos. Na SC tipo II pode ter sobreposições clínicas com a síndrome cerebro-oculo-facial (COFS), que também é denominada como síndrome de Pena-Shokeir tipo II. Porém, após a identificação de uma mutação no gene ERCC6 em uma família com COFS foi reconhecido que a síndrome de Cockayne do tipo II é o diagnóstico correto para indivíduos previamente classificados com COFS ou síndrome de Pena-Shokeir tipo II com mutações ou anormalidades nos genes ERCC8 ou ERCC6, que levam a uma reparação do DNA característica<sup>3,13</sup>.

A **SC tipo III** (forma suave) foi recentemente classificada após o sequenciamento de DNA que confirmou o diagnóstico do tipo III da SC em alguns indivíduos que têm características clínicas associadas com SC, mas cujo crescimento e/ou cognição excedem as expectativas para SC tipo I. Sendo inclusive uma bem-sucedida (mas muito difícil) gravidez relatada em uma mulher jovem com SC leve (tipo III)<sup>3,14</sup>.

Por fim, outro tipo seria a **SC associada ao Xeroderma pigmentoso (XP)**, conhecido como XP-SC. Foi definida como um dos tipos da SC porque desde a descoberta dos genes subjacentes na SC, tornou-se evidente que as distinções entre genótipo, fenótipo celular e fenótipo clínico não são absolutos entre a SC e o XP. O Xeroderma pigmentoso, uma desordem de reparo do DNA, inclui freckling facial precoce e câncer de pele,



características não encontradas na SC. A variante DeSanctis-Cacchione do XP inclui algumas características da SC como: retardo mental, espasticidade, baixa estatura e hipogonadismo, mas não inclui a displasia esquelética, o fenótipo facial da SC, ou desmielinização do SNC e calcificações. Portanto, indivíduos com um fenótipo clínico XP podem ter associação com um fenótipo da SC e com uma mutação no gene ERCC6. Por outro lado, indivíduos com características clínicas da SC podem ter associação com o câncer de pele do XP, baseado em suas características bioquímicas (a capacidade de restaurar a função normal de várias linhas de células de reparo do DNA com deficiência)<sup>6,15-17,30,31-34</sup>.

Ensaio bioquímico da função de reparo de DNA e análise genética molecular dos genes de reparo do DNA ainda não esclareceram completamente a classificação desses distúrbios; como as mutações no mesmo gene podem causar de leve a graves fenótipos, enquanto características bioquímicas diferentes podem estar presentes em indivíduos com semelhantes fenótipos clínicos<sup>16</sup>.

### Patogênese Molecular

A SC é uma doença autossômica recessiva na qual um defeito de reparo do DNA é a característica predominante<sup>1,2,24,25</sup>, tal como o Xeroderma Pigmentoso e a Tricotiodistrofia que formam um conjunto de três síndromes distintas com sensibilidade celular à radiação ultravioleta (UV). Essas síndromes surgem de mutações de genes críticos para a excisão de nucleotídeos, reparação e transcrição do RNA<sup>6,15-17,30,31-34</sup>. Pelo menos 28 genes estão envolvidos na via de reparo excisão de nucleotídeos, que está envolvida na proteção contra os raios UV<sup>6,28,35</sup>. Apesar disso a SC não está associada ao câncer de pele, mesmo com a fotossensibilidade e defeitos de reparo do DNA, ao contrário do Xeroderma Pigmentoso e a Tricotiodistrofia. Estes últimos têm deficiência de enxofre e apresentam cabelos quebradiços com o risco de câncer de pele normal. A surdez neuro-sensorial progressiva é uma característica precoce da SC e do Xeroderma Pigmentoso, mas não é da Tricotiodistrofia. Além disso, a neuropatologia principal do Xeroderma Pigmentoso é uma degeneração neuronal primária, enquanto que na SC e na Tricotiodistrofia a mielinização do cérebro é reduzida, sugerindo que as anormalidades neurológicas podem ser causadas por ambos os defeitos de desenvolvimento e de reparo de DNA<sup>1-3,24,25</sup>.

Até o momento foram identificados dois genes defeituosos na SC, o SCA e o SCB. Ambos os genes codificam proteínas que interagem com componentes do mecanismo transcricional e com proteínas de reparo do DNA. Ao todo no grupo SCA e SCB pelo menos 10 mutações são conhecidas e caracterizadas, na SCA principalmente mutações no *Excision Repair Cross-Complementing of Group 8* (ERCC8). Já os defeitos genéticos na SCB resultam de alterações no grupo 6 (ERCC6). As proteínas codificadas pelos ERCC6 e ERCC8 desempenham um papel importante na transcrição acoplada





de reparo na excisão de nucleotídeos (NER-TC), um processo de reparo do DNA que remove a UV induzida por dímeros de pirimidina e outros dímeros, o que bloqueia as lesões dos genes transcritos após a transcrição<sup>1,6,8,9,34,36-40</sup>. Uma deficiência no NER-TC é suficiente para explicar a fotossensibilidade cutânea de indivíduos com SC, porém, improvável que explique a falha do crescimento e a neurodegeneração que também caracterizam a SC. Em contraste com a SC, a maioria dos indivíduos com Xeroderma Pigmentoso têm um crescimento e função neurológica normais, apesar de ter deficiências na NER-TC. Para explicar estas outras alterações tem se sugerido produtos fora do gene TC-NER que teriam função de auxiliares na transcrição em formas não-NER de reparo de DNA. Em particular a proteína p21 que poderia resultar na inibição da progressão do ciclo celular e do crescimento, e neste caso poderia ser responsável por sintomas e sinais que não são diretamente relacionados com a reparação deficiente do DNA<sup>36,41</sup>. Em relação à localização destes genes defeituosos o SCA está no cromossomo 5<sup>42</sup> e o SCB no cromossomo 10<sup>43</sup>.

Em todos os casos não há predomínio de uma única mutação. As anormalidades patogênicas até agora descritas no gene ERCC8 variam de grandes deleções do gene que podem remover todo o *codon* até alterações num único aminoácido<sup>44,45</sup>. Nas últimas descobertas, relacionadas a este gene, foram identificados múltiplas variantes na emenda do RNAm num indivíduo com SC, mas eles foram incapazes de identificar as mutações no DNA responsáveis por essas anormalidades no RNAm<sup>37</sup>. Em relação ao ERCC6 mais de 20 diferentes mutações foram descritas, este espectro de mutação incomum sugere que o mecanismo patogênico não pode ser tão simples como uma perda das funções normais do ERCC6<sup>25,46,47</sup>. Tanto é que há relato de, em pelo menos um caso, uma mutação homozigoto do ERCC6 nula que não produz SC, produzindo apenas uma síndrome muito mais suave, UV-sensíveis<sup>46</sup>. Também por isso, ainda não está claro se existe correlações genótipo-fenótipo na SC, os primeiros relatos não encontraram correlações óbvias para mutações em um ou outro, ERCC8 ou ERCC6, sugerindo que a variabilidade clínica dentro do espectro SC não pode ser explicada por mutação em um gene sozinho<sup>1,2,28,49</sup>.

Dentre as consequências das alterações nestes genes estão: após exposição à radiação UV (presente na luz solar), os portadores da SC não podem realizar certo tipo de reparo no DNA, conhecida como “transcrição acoplada reparação”; diminuição da síntese de DNA e RNA; aumento da permuta de cromátídeos irmãos que pode levar as quebras cromossômicas; na SC tipo II, a proteína defeituosa do grupo SCB, uma ATPase da família SNF2-DNA-dependente, implica no alongamento da transcrição, na transcrição acoplada de reparação<sup>4,5,9,24,31,35,48,49</sup>.

Além destas consequências há ainda uma característica padrão de desmielinização na substância branca subcortical do cérebro e deposição de cálcio multifocal, com relativa preservação dos neurônios e sem placas senis ou amilóide, com patogênese ainda não muito bem definida<sup>36,50</sup>.



## Critérios diagnósticos

O Diagnóstico é realizado por meio de achados clínicos, como falha do crescimento pós-natal e disfunção neurológica progressiva, juntamente com outros critérios menores; e pode ser confirmada por um teste diagnóstico celular para a SC, que identifica uma falha na síntese de RNA após a irradiação UV, que parece ser uniforme para todos os envolvidos. Devido à sua natureza progressiva o diagnóstico clínico da SC torna-se mais fácil à medida que alguns sinais e sintomas adicionais vão se manifestando gradualmente ao longo do tempo. Porém, em todas as fases de progressão da doença exames laboratoriais podem ser úteis para confirmar a suspeita diagnóstica clínica<sup>3</sup>.

Os critérios diagnósticos clínicos formais foram propostos por Nance e Berry<sup>3</sup>, porém, apenas para a SC tipo I e afirmam que a SC clássica (SC tipo I) é suspeita na presença de pelo menos dois critérios maiores e três critérios menores, numa criança mais velha ou para um bebê ou criança a presença de ambos os critérios maiores, especialmente se houver aumento da fotossensibilidade cutânea.

São critérios maiores: falha do crescimento pós-natal (altura e peso menores que o 5º percentil adequado para 2 anos de idade); disfunção neurológica progressiva manifestada por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, precoce na maioria dos indivíduos, seguido por uma deterioração intelectual e comportamental progressiva em todos os indivíduos (o exame de ressonância do cérebro revela leucodistrofia e, em alguns indivíduos, calcificações intracranianas).

São critérios menores: fotossensibilidade cutânea, pele fina e seca com ou sem pêlos (~ 75%); neuropatia periférica desmielinizante, diagnosticada por meio teste de condução nervosa e /ou a biópsia do nervo; retinopatia pigmentar (~ 55%) e/ou catarata (~ 36%); perda auditiva progressiva neurosensorial (~ 60%); cárie dental (~ 86%); aparência física característica de "nanismo caquético" com adelgaçamento da pele e do cabelo, postura em pé curvada e aparência facial típica com olhos encovados, maxilares projetados, nariz em forma de "bico de papagaio"; achados radiológicos característicos de espessamento da calota craniana, epífises esclerosadas, anomalias vertebrais e pélvicas.

A história familiar com presença de parentes afetados pode ser útil para o diagnóstico.

Para a SC "pré-natal" (SC tipo II) não há critérios diagnósticos clínicos formais definidos, pois o que se observa são características comuns a SC tipo I, porém de forma mais severa e precoce. Por isso, associado às características da SC tipo I, ela é considerada suspeita na presença dos seguintes sinais e sintomas: em crianças com insuficiência de crescimento desde o nascimento e com crescimento pós-natal diminuído em relação à altura, peso e circunferência da cabeça; pouca ou nenhuma evolução neurológica pós-natal; catarata congênita com outros defeitos estruturais nos olhos (como microftalmia, microcórnea, hipoplasia de íris); as características



faciais típicas que vão aumentando com a idade aparecem no tipo II desde os primeiros 2 (dois) anos de vida.

No extremo oposto estão os pacientes da SC tipo III (forma suave) que têm alguns dos sintomas clínicos, mas falta um ou mais dos critérios principais da doença, ou os sintomas são leves ou iniciam mais tarde. Este grupo inclui pacientes com inteligência normal, crescimento normal e/ou capacidade reprodutiva normal.

### **Exames complementares**

Os testes laboratoriais de rotina são mais úteis para a exclusão de outras patologias, como diagnóstico diferencial, do que propriamente para diagnóstico da SC. A análise hormonal para avaliação da tireóide, adrenal e/ou hipotálamo-hipófise podem ajudar a excluir causas endocrinológicas de falha no crescimento, mas não apresentam padrões específicos de anormalidades na SC<sup>3</sup>.

Níveis elevados de colesterol ou lipoproteínas têm sido observados em alguns pacientes com SC, e níveis muito baixos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) foram observadas em dois irmãos<sup>3,51</sup>. Já os resultados hematológicos e estudos imunológicos são normais na SC<sup>3,52</sup>.

Apesar das alterações na pele serem um dos sinais mais característicos da SC as suas biópsias geralmente tem um resultado normal ou mostram uma dermatite inespecífica<sup>3</sup>. No entanto, uma avaliação mostrou glândulas sudoríparas anormalmente pequenas para a idade em quatro pacientes com SC e sugeriu essa mudança histológica como auxiliar diagnóstico da SC<sup>53</sup>.

Os achados radiológicos mais comuns são: calota craniana espessada, calcificações intracranianas, calcificação dos núcleos da base e alargamento ventricular sem obstruções; epífises mais proeminentes nos dedos das mãos, anomalias no corpo vertebral e anormalidades pélvicas (pelve pequena e estreita, hipoplasia das asas ilíacas). A osteoporose foi observada em alguns pacientes, mas a idade óssea na SC é bastante variável<sup>3,10</sup>.

Os exames genéticos mais utilizados para auxílio no diagnóstico da SC são: sequenciamento completo do gene ERCC8 e sequenciamento completo do gene ERCC6 (estes dois são fortes indicadores diagnósticos, visto que cerca de 75% dos casos da SC são decorrentes de mutações no gene ERCC6 e a maioria dos 25% restantes são causados por mutações no gene ERCC8); porém o exame mais fidedigno é o ensaio de reparo de DNA, realizado em fibroblastos da pele, pois na SC os fibroblastos têm sensibilidade acentuada à radiação UV<sup>3-5,10,29,33,34,37,44,54</sup>.

### **Diagnóstico Diferencial**

O diagnóstico diferencial da SC depende das características apresentadas em cada indivíduo. Em relação às anomalias as que sugerem



diagnósticos alternativos são anomalias congênitas do rosto, membros, coração ou vísceras; crises metabólicas ou neurológicas, anormalidades hematológicas (por exemplo, anemia e leucopenia) e câncer de qualquer tipo<sup>3</sup>.

Falha no crescimento é visto em distúrbios cromossômicos, endócrinos, metabólicos ou distúrbios gastrintestinais, que inclui a subnutrição. Síndromes com falha do crescimento profunda (por exemplo, síndrome de Cornélia de Lange, síndrome de Dubowitz, síndrome de Hallerman-Streiff, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Russell-Silver, síndrome de Seckel e Wiedemann-Rautenstrauch síndrome) geralmente podem ser excluídas com base na aparência física<sup>1-4,10,13</sup>.

A presença de calcificações em imagens do cérebro pode sugerir infecções congênitas, como rubéola ou toxoplasmose, ou distúrbios do metabolismo de cálcio e fosfato<sup>3,10</sup>.

A fotossensibilidade ou adelgaçamento da pele e do cabelo podem ter como diagnóstico diferencial o xeroderma pigmentoso, a síndrome de Bloom e o envelhecimento "prematureo" característico em síndromes como a de Hutchinson-Gilford, a síndrome de Werner e a síndrome de Rothmund-Thompson<sup>3,4,10,15-17,30</sup>.

A presença precoce de retinopatia pigmentar pode sugerir uma desordem mitocondrial ou uma desordem da biogênese peroxisomal<sup>3</sup>.

## **Tratamento**

O tratamento da SC é puramente sintomático e não existe restrição na dieta e nem tratamento farmacológico ou hormonal bem definido. Nos casos em que há deficiência hormonal a sua reposição tem obtido bons resultados, como no caso do hormônio do crescimento (GH) que em indivíduos com SC pode estar elevado ou diminuído, por isso nos casos de deficiência de GH o seu uso pode ser benéfico<sup>3,25,57</sup>.

Preconiza-se a fisioterapia com o objetivo de prevenir contraturas e deformidades, e minimizar a evolução do quadro de forma a buscar a manutenção da capacidade motora global e da deambulação, além de um programa individualizado de ensino para atraso no desenvolvimento e dispositivos de apoio, como orteses e meios auxiliares para manter a deambulação. Medicamentos para o tratamento da espasticidade podem auxiliar neste processo<sup>3,55,56</sup>.

Em relação à prevenção é útil o uso de protetores solares para fotossensibilidade cutânea e uso de óculos de sol para, possivelmente, reduzir o risco de formação de catarata, além de um acompanhamento relativo a outras complicações oftalmológicas e à perda auditiva. São necessários cuidados dentais agressivos para minimizar a cárie dentária e avaliações de segurança da casa para evitar quedas. Para a alimentação pode haver indicação de colocação de sonda (gastrostomia) para ajudar a evitar a desnutrição em pacientes com ingestão oral deficiente, porém mesmo com ela não há melhoria no crescimento longitudinal<sup>3-5,10</sup>.



A vigilância relativa a possíveis complicações tratáveis da síndrome deve ser feita pelo menos uma vez ao ano, para detectar disfunções como: hipertensão arterial sistêmica, cárie dentária, insuficiência renal ou hepática e diminuição da visão e audição<sup>3,55,56</sup>. Além de uma avaliação periódica formal das suas capacidades intelectuais e sociais, afim de, auxiliá-lo nas suas atividades de vida diária e sociais, como frequentar a escola<sup>3</sup>.

Testes precoces em familiares, como acompanhamento do crescimento e desenvolvimento e testes laboratoriais diagnósticos, devem ser feitos em irmãos mais jovens, ainda bebês, a fim de realizar um diagnóstico precoce de outro possível caso de SC<sup>1-3,24,25</sup>.

Impõe-se avaliação e aconselhamento genético nas famílias de portadores desta afecção, a fim de prevenir o nascimento de mais acometidos<sup>26,27</sup>.

### **Considerações finais**

Esta revisão mostrou que apesar de se tratar de uma entidade rara há uma quantidade de estudos significativa sobre a SC, dos quais se destacam os relatos de caso e os estudos genéticos. Os estudos permitiram classificar a SC em diferentes tipos, de acordo com a época e severidade de acometimento; estabelecer critérios diagnósticos clínicos definidos; e reunir importantes informações a respeito da sua patogênese molecular. Porém, ainda carece de mais estudos que melhor definam e detalhem estratégias de tratamento.

### **Referências**

1. Stefanini M, Fawcett H, Botta E, Nardo T, Lehmann AR. Genetic analysis of twenty-two patients with Cockayne syndrome. *Hum Genet.* 1996; 97:418–23.
2. 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; 91:178-182.
3. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet.* 1992; 42:68-84.
4. Rapin I, Weidenheim K, Lindenbaum Y, Rosenbaum P, Merchant SN, Krishna S, et al. Cockayne syndrome in adults: review with clinical and pathologic study of a new case. *J Child Neurol.* 2006; 21(11):991-1006.



5. Arenas-Sordo ML, Hernandez-Zamora E, Montoya-Perez LA, Aldape-Barrios BC. Cockayne's syndrome: a case report. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11(3):E236-8.
6. Cleaver JE, Thompson LH, Richardson AS, States JC. A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Hum Mutat*. 1999; 14:9–22.
7. Hoar DI, Waghorne C. DNA Repair in Cockayne syndrome. *Am J Hum Genet*. 1978; 30:590-601.
8. Cleaver JE. Normal reconstruction of DNA supercoiling and chromatin structure in Cockayne syndrome cells during repair of damage from Ultraviolet Light. *Am J Hum Genet*. 1982; 34:566-575.
9. Venema J, Mullenders LH, 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.
10. Cantani A, Bamonte G, Bellione P, Bamonte MT, Ceccoli D, Tacconi ML. Rare syndromes I. Cockayne syndrome: A review of the 129 cases so far reported in the literature. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 1987; 9:9-17.
11. Hashimoto S, Suga T, Kudo E, Ihn H, Uchino M, Tateishi S. Adult-onset neurological degeneration in a patient with Cockayne syndrome and a null mutation in the CSB gene. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:1597–1599.
12. Kennedy RM, Rowe VD, Kepes JJ. Cockayne syndrome: An atypical case. *Neurology* 1980; 30:1268-1272.
13. Meira LB, Graham JM Jr, Greenberg CR, Busch DB, Doughty AT, Ziffer DW, et al. Manitoba aboriginal kindred with original cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome has a mutation in the Cockayne syndrome group B (CSB) gene. *Am J Hum Genet*. 2000; 66:1221–8.
14. Lahiri S, Davies N. Cockayne's Syndrome: case report of a successful pregnancy. *Bjog*. 2003; 110: 871–2.
15. Greenhaw GA, Hebert A, Duke-Woodside ME, Butler IJ, Hecht JT, Cleaver JE, et al. Xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome: overlapping clinical and biochemical phenotypes. *Am J Hum Genet*. 1992; 50:677–89.
16. Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH, Robbins JH. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. *Neurology*. 2000; 55:1442–9.



17. Vermeulen W, Jaeken J, Jaspers NGJ, Bootsma D, Hoeijmakers JHJ. Xeroderma Pigmentosum Complementation Group G Associated with Cockayne Syndrome. *Am J Hum Genet.* 1993; 53:185-192.
18. Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child.* 1936; 11:1-8.
19. Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child.* 1946; 21:52-54.
20. Neill CA, Dingwall MM. Syndrome resembling progeria: A review two cases. *Arch Dis Child.* 1950; 25:213-221.
21. Upjohn C, O'Reilly JN. Familial dwarfism associated with microcephaly, mental retardation, and anemia. *Proc R Soc Med.* 1955; 48:334-335.
22. Marie J, Leveque B, Hesse JC, Buri J. Nanisme avec retinite pigmentaire et surdite. Cockayne syndrome. *Ann Pediatr.* 1958; 34:2808-2812.
23. Shemem LJ, Mitchell DP, Farkashidy J. Cockayne syndrome – An audiologic and temporal bone analysis. *Am J Otol.* 1984; 5:300-307.
24. Houston CS, Zaleski WA, Rozdilski B. Identical male twins and brother with Cockayne syndrome. *Am J Med Genet.* 1982; 13: 211-223.
25. Hamamy HA, Daas HA, Shegem NS, Al-Hadidy AM, Ajlouni K. Cockayne syndrome in 2 siblings. *Saudi Med J.* 2005; 26:875–9.
26. Kleijer WJ, Van der Sterre ML, Garritsen VH, Raams A, Jaspers NG. Prenatal diagnosis of the Cockayne syndrome: survey of 15 years experience. *Prenat Diagn.* 2006; 26:980-984.
27. Lehmann AR. Prenatal diagnosis of Cockayne syndrome. *Lancet.* 1985; 2:486.
28. Lehmann AR, Thompson AF, Harcourt SA, Stefanini M, Norris PG. Cockayne's syndrome: Correlations of clinical features with cellular sensitivity of RNA synthesis to UV irradiation. *J Med Genet.* 1993; 30:679-682.
29. Bertola DR, Cao H, Albano LM, Oliveira DP, Kok F, Marques-Dias MJ. Cockayne syndrome type A: novel mutations in eight typical patients. *J Hum Genet.* 2006; 51(8):701-5.



30. Okinaka RT, Perez-Castro AV, Sena A, Laubscher K, Strniste GF, Park MS, et al. Heritable genetic alterations in a xeroderma pigmentosum group G/Cockayne syndrome pedigree. *Mutat Res.* 1997; 385:107–14.
31. Riou L, Zeng L, Chevallier-Lagente O, Stary A, Nikaido O, Taieb A, et al. The relative expression of mutated XPB genes results in xeroderma pigmentosum/Cockayne's syndrome or trichothiodystrophy cellular phenotypes. *Hum Mol Genet.* 1999; 8:1125–33.
32. Colella S, Nardo T, Botta E, Lehmann AR, Stefanini M. Identical mutations in the CSB gene associated with either Cockayne syndrome or the DeSanctiscacchione variant of xeroderma pigmentosum. *Hum Mol Genet.* 2000; 9:1171–5.
33. Ridley AJ, Colley J, Wynford-Thomas D, Jones CJ. Characterisation of novel mutations in Cockayne syndrome type A and xeroderma pigmentosum group C subjects. *J Hum Genet.* 2005; 50(3):151-4.
34. Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience.* 2007; 145(4):1388-96.
35. Leadon SA, Cooper PK. Preferential repair of ionizing radiation-induced damage in the transcribed strand of an active human gene is defective in Cockayne syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90:10499-10503.
36. de Waard H, de Wit J, Andressoo JO, Van Oostrom CT, Riis B, Weimann A, et al. Different effects of CSA and CSB deficiency on sensitivity to oxidative DNA damage. *Mol Cell Biol.* 2004; 24: 7941–8.
37. Komatsu A, Suzuki S, Inagaki T, Yamashita K, Hashizume K. A kindred with Cockayne syndrome caused by multiple splicing variants of the CSA gene. *Am J Med Genet A.* 2004; 128:67–71.
38. Troelstra C, Heslen W, Bootsma D, Hoeijmakers JH. Structure and expression of the excision repair gene ERCC6, involved in the human disorder Cockayne's syndrome group B. *Nucleic Acids Res.* 1993; 21:419–26.
39. Selby CP, Sancar A. Cockayne Syndrome group B protein enhances elongation by RNA polymerase II. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94:11205–11209.





40. Mallery DL, Tanganelli B, Colella S, Steingrimsdottir H, Van Gool AJ, Troelstra C, et al. Molecular analysis of mutations in the CSB (ERCC6) gene in patients with Cockayne syndrome. *Am J Hum Genet.* 1998; 62(1):77-85.
41. Van Den Boom V, Citterio E, Hoogstraten D, Zotter A, Egly JM, Van Cappellen WA, et al. DNA damage stabilizes interaction of CSB with the transcription elongation machinery. *J Cell Biol.* 2004; 166:27–36.
42. Henning KA, Li L, Iyer N, McDaniel LD, Reagan MS, Legerski R, et al. The Cockayne syndrome group A gene encodes a WD repeat that interacts with CSB protein and a subunit of RNA polymerase II TFIIH. *Cell.* 1995; 82:555-564.
43. Troelstra C, Landsvater RM, Wiegant J, Van der Ploeg M, Viel G, Buys CHCM, et al. Localization of the nucleotide excision repair gene ERCC6 to human chromosome 10q11-q21. *Genomics.* 1992; 12:745-749.
44. Ren Y, Saijo M, Nakatsu Y, Nakai H, Yamaizumi M, Tanaka K. Three novel mutations responsible for Cockayne syndrome group A. *Genes Genet Syst.* 2003; 78: 93–102.
45. Cao H, Williams C, Carter M, Hegele RA. CKN1 (MIM 216400): mutations in Cockayne syndrome type A and a new common polymorphism. *J Hum Genet.* 2004; 49: 61–3.
46. Troelstra C, Van Gool A, de Wit J, Vermeulen W, Bootsma D, Hoeijmakers JH. ERCC6, a member of a subfamily of putative helicases, is involved in Cockayne's syndrome and preferential repair of active genes. *Cell.* 1992; 71:939–53.
47. Horibata K, Iwamoto Y, Kuraoka I, Jaspers NG, Kurimasa A, Oshimura M, et al. Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101:15410-5.
48. Kleppa L, Kanavin OJ, Klungland A, Stromme P. A novel splice site mutation in the Cockayne syndrome group A gene in two siblings with Cockayne syndrome. *Neuroscience.* 2007; 145(4):1397-406.
49. Laugel V, Dalloz C, Stary A, Cormier-Daire V, Desguerre I, Renouil M, et al. Deletion of 5 sequences of the CSB gene provides insight into the pathophysiology of Cockayne syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16(3):320–327.



50. Itoh M, Hayashi M, Shioda K, Minagawa M, Isa F, Tamagawa K, et al. Neurodegeneration in hereditary nucleotide repair disorders. *Brain Dev.* 1999; 21:326–333.
51. László A, Simon M. Serum lipid and lipoprotein levels in premature ageing syndromes: Total lipodystrophy and Cockayne syndrome. *Arch Gerontol Geriatr.* 1986; 5:189-196.
52. Norris PG, Limb GA, Hamblin AS, Lehmann AR, Arlett CF, Cole J, et al. Immune function, mutant frequency and cancer risk in the DNA repair defective genodermatoses Xeroderma pimentosum, Cockayne's syndrome and trichothiodystrophy. *J Invest Dermatol.* 1990; 94:94-100.
53. Landing BH, Sugarman G, Dixon LG. Eccrine sweat gland anatomy in Cockayne syndrome: A possible diagnostic aid. *Pediatr Pathol.* 1983; 1:349-353.
54. Wade MH, Chu EHY. Effects of DNA damaging agents on cultured fibroblasts derived from patients with cockayne syndrome. *Mutat Res.* 1979; 59(1):49-60.
55. Neilan EG, Delgado MR, Donovan MA, Kim SY, Jou RL, Wu BL, et al. Response of Motor Complications in Cockayne Syndrome to Carbidopa-Levodopa. *Arch Neurol.* 2008; 65(8):1117-1121.
56. Hebb MO, Gaudet P, Mendez I. Deep brain stimulation to treat hyperkinetic symptoms of Cockayne syndrome. *Mov Disord.* 2006; 21(1):112-115.
57. Park SK, Chang SH, Cho SB, Baek HS, Lee DY. Cockayne syndrome: a case with hyperinsulinemia and growth hormone deficiency. *J Korean Med Sci.* 1994; 9:74–7.

