

ACHADOS NEURO-UROLÓGICOS DA SÍNDROME DE WILLIAMS: RELATO DE CASO

MARCOS TOBIAS-MACHADO*, CESAR MILTON MARINELLI*,
PAULO KOUTI SAKURAMOTO**, RICARDO TITO SPINOLA**, MILTON BORRELLI JR.**,
GERALDO DE CAMPOS FREIRE***, MILTON BORRELLI****

RESUMO - A síndrome de Williams (SW) é doença relativamente rara, caracterizada por retardo mental e psicomotor de graus variados, facies característica, anomalias cardiovasculares, hipercalcemia e disfunções orgânicas múltiplas. Os achados urológicos desta entidade, apesar ocorrerem em até 40% dos casos, têm sido pouco abordados na literatura. Apresentamos o caso de uma paciente de 6 anos de idade, com diagnóstico de SW e que há 3 anos tem apresentado sintomas de polaciúria e urge-incontinência. A investigação revelou divertículos vesicais e hiperatividade detrusora, tratada com sucesso com oxibutimina. Ressaltamos a importância da investigação urológica, descrevemos os principais achados e discutimos a fisiopatologia e a abordagem terapêutica, a qual permite melhora das condições clínicas e sociais desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Williams, doenças urológicas, manifestações neurológicas, anormalidades.

Williams syndrome neuro-uological findings: case report

ABSTRACT - The Williams syndrome is a relatively rare disease with characteristic facial appearance, mental retardation, growth deficiency, cardiovascular anomalies, hypercalcemia and multiple organic dysfunctions. However, the urological findings of this syndrome (positive in up to 40% of patients) have not been frequently discussed. We present the case of a 6 year-old white girl with this diagnosis and a 3-year history of urinary incontinence. The investigation revealed bladder diverticula and detrusor hyperactivity, which was successfully treated with oxibutimin. We stress the importance of urological investigation, describe the main findings and discuss the pathophysiology and management, which significantly improves the quality of life of these childrens.

KEY WORDS: Williams syndrome, urologic diseases, neurological manifestations, abnormalities.

Em 1932, Lightwood¹ foi o primeiro a descrever o que chamou de hipercalcemia idiopática da infância, levando a retardo de desenvolvimento neuropsicomotor. Em 1951, Fanconi² apresentou suas observações em crianças com hipercalcemia, deficit pôndero-estatural, retardo mental, osteoesclerose cranial e facies típica. Certamente, os estudos de maior importância foram os de Williams em 1961, que somou as características descritas previamente à descrição de anomalias cardiovasculares³. Chapman e col.⁴ determinaram os critérios diagnósticos que são seguidos pela "Williams' syndrome Clinic of Children's Hospital" - Boston, os quais incluem a característica facial típica dos duendes (fronte larga, cristas orbitais sobressaltadas, fendas palpebrais curtas, epicanto, abundância de tecido subcutâneo em torno dos olhos, nariz em sela com sulco nasolabial longo e lábios grossos) associada a uma ou mais das seguintes características: 1) problemas

Estudo realizado no Serviço de Urologia do Hospital Indianópolis (HI), São Paulo: *Residente de Urologia do HI; **Medico-Assistente de Urologia do HI; ***Professor Associado da Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e Chefe de Equipe do HI; ****Professor Titular de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC e Chefe de Equipe do HI. Aceite: 19-maio-1998.

Dr. Marcos Tobias Machado - Rua Oscar Freire, 1546/53 - 05409-010 São Paulo SP - Brasil.

cardiovasculares, especialmente a estenose aórtica supravalvar ou estenose da artéria pulmonar; 2) dificuldade precoce de alimentação/irritabilidade; 3) dificuldades de aprendizado; 4) baixo desenvolvimento estatural; 5) hipercalcemia; 6) personalidade excessivamente social (“frequentador de coquetel”); 7) perda dentária/má oclusão. Estudos recentes indicam que a maioria dos pacientes com a síndrome de Williams apresenta deleção do braço longo do cromossomo 7, com perda do gene responsável pela produção de elastina e talvez de outros genes vizinhos⁵.

Os relatos relacionados à patologia urológica, apesar de significativos, têm sido pouco enfatizados na literatura. Procuramos elucidar os principais achados e ressaltar a importância da avaliação urológica nestes pacientes.

RELATO DE CASO

Paciente de sexo feminino, 6 anos, com queixa de polaciúria (intervalo de micções 30 min - 1 hora), nictúria (3 vezes/noite), enurese noturna esporádica e episódios de urge-incontinência desde a idade de 3 anos. Nesse interim, apresentou 3 episódios de infecção do trato urinário (ITU), com boa resposta a antibioticoterapia. Como antecedentes pessoais, apresentava história de prematuridade, retardo no desenvolvimento psicomotor, dificuldade no aprendizado e tendência à dispersão. Foi relatada presença de estenose aórtica nos primeiros anos de vida com remissão do processo com o crescimento.

Ao exame físico, apresentava facies característica (Fig 1). O exame cardiopulmonar e abdominal eram normais. O exame neurológico mostrava hiperreflexia nos membros inferiores, com reflexos bulbo cavernoso e do esfíncter anal normais. Além disso, apresentava retardo e dificuldade para o aprendizado, preenchendo portanto os critérios diagnósticos para a SW.

Da parte laboratorial, apresentava boa função renal (creatinina sérica 0,7 mg/dl e cálcio 9,0 mg/dl). A ultra-sonografia revelou rins de dimensões, forma e topografia normais, ausência de cálculos ou hidronefrose e bexiga normal. A uretrocistografia mostrou a presença de bexiga trabeculada com divertículos, sem refluxo vesico-ureteral (Fig 2). O exame urodinâmico identificou hiperatividade detrusora significativa (pressão 80 cmH₂O) durante o enchimento vesical, com desejo miccional inicial ao 50 ml, não foi realizado estudo miccional em virtude de grandes perdas na fase de enchimento (Fig 3).



Fig 1. *Facies típica da síndrome de Williams, revelando frente larga, cristas orbitais sobressaltadas, epicanto, abundâncias de tecido subcutâneo ao redor dos olhos, lábios grossos e nariz em sela, com sulco nasolabial longo.*



Fig 2. Cistometria revelando desejo miccional inicial com 50 ml e intensa hiperatividade detrusora com pressão intravesical atingindo até 80 cm de H₂O.

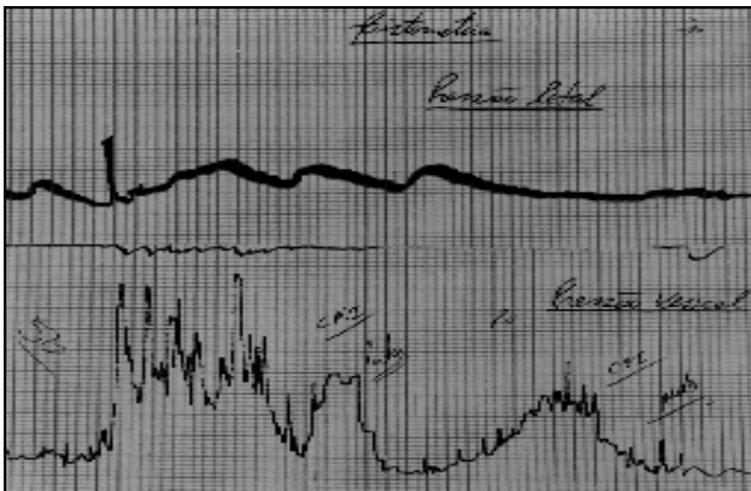


Fig 3. Uretrocistografia mostrando divertículo vesical e bexiga trabeculada.

Foi instituída terapia com oxibutimina 10 mg/dia em 3 tomadas diárias, com aumento do intervalo entre as micções (2-3 horas) e melhora da nictúria (1 vez/noite). Esta abordagem foi plenamente eficaz, resultando controle clínico e significativa melhora no convívio social.

DISCUSSÃO

A SW tem sido recentemente descrita em nosso meio⁶. Apesar dos poucos relatos na literatura, a possibilidade de anomalias do sistema urinário em pacientes com SW é considerável. Os diversos achados e suas frequências, sumariados a partir das mais significativas séries⁷⁻¹¹, estão resumidos na Tabela 1.

Pankau e col.⁹ relataram a presença de 17,7 % de malformações renais em 130 pacientes comparados a 1,5 % da população geral. Concluiu que o risco de doença renal é 12-36 vezes maior nestas crianças.

Ingelfinger e Newburger⁷ relataram anomalias estruturais renais em 41 % dos pacientes de uma clínica cardiológica. Prober¹⁰ encontrou incidência de alterações renais em 18 %, reforçando a necessidade de triagem da função renal e através de exame de imagem.

Os primeiros a descrever a presença de divertículos vesicais foram Babbitt e col.¹², que observaram também pequena capacidade vesical e perdas urinárias. Divertículos vesicais também foram descritos em outras doenças de tecido conectivo, como na síndrome de Ehlers-Danlos e na síndrome de Menkes¹³.

Morris e col.⁸ documentaram a alta incidência de polaciúria e enurese em crianças, ITU, estenose de uretra, divertículos vesicais e refluxo vésico-ureteral em adultos.

Coube a Schulman e col.¹¹ determinar a prevalência dos sintomas urinários e das disfunções miccionais (32%), num estudo com 41 pacientes, utilizando, além dos métodos de imagem, o exame urodinâmico na avaliação de 5 pacientes com urge-incontinência. Destes, 4 apresentavam contrações não-inibidas, sendo que todos responderam satisfatoriamente ao uso de anticolinérgicos.

A fisiopatologia dos achados anatômicos permanece obscura.

Sabe-se que na SW está presente a deleção do braço longo do cromossomo 7, o que alteraria a produção de elastina, importante substrato estrutural na formação da parede muscular da bexiga. Alguns autores acreditam que a presença de contrações não-inibidas associada a parede vesical enfraquecida possa justificar a ocorrência de divertículos vesicais e de sintomas miccionais. Ponderam também a possibilidade do distúrbio cognitivo destes pacientes poder contribuir para os sintomas urinários¹¹.

Uma hipótese que não foi discutida previamente é de lesão estrutural neurológica participar na gênese das contrações não-inibidas. Sabe-se que crianças com SW comumente têm distúrbios

Tabela 1. Frequência das diversas anormalidades urológicas descritas na síndrome de Williams⁷⁻¹¹.

Anomalias anatômicas/funcionais	Frequência
Trato urinário alto	
Rins	17,7 - 41 %
Estenose artéria renal	6-10 %
Rins duplicados	7 %
Assimetria renal	5 %
Nefrocalcinose	5 %
Insuficiência renal	1,5 - 5 %
Aplasia/hipoplasia	4 %
Rins pequenos (bilateral)	2,5 %
Rim pélvico	2,5 %
Nefrite intersticial	2,5 %
Rim único	2,5 %
Trato urinário baixo	
Sintomas	32 %
Polaciúria	
Enurese	
Urge-incontinência	
Uretra	
Estenose de uretra	?
Bexiga	
Divertículos	10 %
Contrações não-inibidas	10 %
ITUs de repetição	5 %
Refluxo vesico-ureteral (adultos)	?
Pequena capacidade	?

motores que, em idade precoce, surgem como hipotonia e progridem para hipertonia com a idade mais avançada. Alterações da motricidade epicrítica e das funções cognitivas e dos reflexos também estão presentes e evoluem com a idade^{4,14}. Estudos utilizando ressonância magnética revelam padrão cerebral dismórfico, com volume cerebelar aumentado e possibilidade de associação com a malformação de Chiari, porém com função cerebelar geralmente preservada¹⁵.

Nós especulamos se a presença de contrações não-inibidas, em virtude de alterações neurológicas estruturais centrais, em bexiga de estrutura histológica alterada pela falta de elastina, promove os principais achados anatômicos e funcionais nestes pacientes.

Acreditamos que, a partir dos dados apresentados, a abordagem através de história miccional detalhada, avaliação da função renal, exame de urina tipo I e ultrassonografia de rins e vias urinárias sejam os testes iniciais a serem feitos em todos os pacientes.

Naqueles casos com suspeita de lesão em trato alto, pode ser realizada, a critério clínico, a urografia excretora e a arteriografia (na suspeita de lesão estenótica arterial). Nos casos de suspeita de doença do trato inferior, a uretrocistografia retrógrada miccional e o exame urodinâmico são de extrema importância no diagnóstico, permitindo conduta correta, especialmente nos casos de hiperatividade detrusora.

Nestes casos, a melhora é surpreendente e gratificante, permitindo a estas crianças uma melhora clínica objetiva e ajuda no sentido de reduzir o estigma da alta frequência miccional e da incontinência, levando a adequado convívio social.

REFERÊNCIAS

1. Lightwood R. Case of dwarfism and calcinosis associated with widespread arterial degeneration. *Arch Dis Child* 1932;7:193-208.
2. Fanconi G. Über chronische Störungen der Calcium-und Phosphatstoffwechs in Kindersalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1951;81:908-913.
3. Williams JCP, Barraclough BG, Lowe JP. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-1318.
4. Chapman CA, du Plessis A, Pober BR. Neurologic findings in children and adults with Williams syndrome. *J Child Neurol* 1996;11:63-65.
5. Ewart AR, Morris CA, Atkinson D, et al. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5:11-16.
6. Sugayama SMM, Kim CA, Gonzalez CH. Síndrome de Williams. *Pediatria São Paulo* 1995;17:105-107.
7. Ingelfinger JR, Newburger JW. Spectrum of renal anomalies in patients with Williams syndrome. *J Pediatr* 1991;119:771-773.
8. Morris CA, Densley SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988;113:318-326.
9. Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A. Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1996;63:301-304.
10. Prober BR, Lacro RV, Rice C, Mandell V, Teele RL. Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1993;46:271-274.
11. Shulman SL, Zderic S, Kaplan P. Increased prevalence of urinary symptoms and voiding dysfunction in Williams syndrome. *J Pediatr* 1996;129:466-469.
12. Babbitt BP, Dobbs J, Boedecker RA. Multiple bladder diverticula in Williams "elfin-facies" syndrome. *Pediatr Radiol* 1979;8:29-31.
13. BoeCHAT MI, Lebowitz RL. Diverticula of the bladder in children. *Pediatr Radiol* 1978;7:22-28.
14. Bellugi V, Bihle A, Jernigan T et al. Neuropsychological, neurological and neuroanatomical profile of Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 6:115-125.
15. Trauner DA, Bellugi V, Chase C. Neurologic features of Williams and Down syndromes. *Pediatr Neurol* 1989;5:166-168.