

Comunicações Curtas e Casos Clínicos

# Síndrome de Cohen - dois casos clínicos

Josefina Serino<sup>1</sup>, Bruna Vieira<sup>1</sup>, Carlos Menezes<sup>1</sup>, José Alberto Lemos<sup>1</sup>,  
Pedro Rodrigues<sup>2</sup>, Ana Duarte<sup>3</sup>, Paula Tenedório<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna (o) Complementar, Serviço de Oftalmologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar, Serviço de Oftalmologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

<sup>3</sup>Ortoptista, Serviço de Oftalmologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

<sup>4</sup>Directora do Serviço de Oftalmologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

## RESUMO

Síndrome de Cohen (SC) é uma doença rara, autossómica recessiva, com fenótipo complexo, incluindo atraso mental, aparência facial característica, hipotonia, laxidão articular, microcefalia, leucopenia benigna, obesidade troncular, distrofia coriorretiniana e miopia progressivas. Estão descritos cerca de 150 casos. No entanto, a SC permanece subdiagnosticada. O conhecimento desta síndrome pelos oftalmologistas é importante, uma vez que as alterações oftalmológicas típicas podem conduzir ao diagnóstico. A sua detecção precoce é fundamental não só porque o doente pode beneficiar da intervenção de uma equipa multidisciplinar, mas também para o aconselhamento genético das famílias com uma criança afectada.

Os autores descrevem dois casos clínicos, um irmão e uma irmã de 31 e 28 anos e fazem uma revisão das características clínicas, dando ênfase às manifestações oftalmológicas.

## Palavras-chave

Síndrome de Cohen; atraso mental; retinite pigmentar; miopia; queratocone..

## ABSTRACT

Cohen syndrome is a rare autosomal recessive disorder with a complex phenotype including mental retardation, characteristic facial appearance, hypotonia, joint hyperextensibility, microcephaly, benign neutropenia, truncal obesity, progressive retinal dystrophy and myopia. More than 150 individuals have been reported in the literature, and many remain undiagnosed. Awareness of this syndrome among ophthalmologists is important because these typical ophthalmologic findings may lead to suspicion of Cohen syndrome. Early diagnosis of the syndrome has crucial importance since these patients may benefit from the appropriate intervention by a multidisciplinary team and counselling of families with one affected child.

The authors report two clinical cases of siblings, aged 31 and 28, review clinical features with emphasis on ophthalmic features.

## Keywords

Cohen syndrome; mental retardation; pigmentar retinitis; myopia; keratoconus.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cohen (SC) é uma doença rara, autossômica recessiva, com fenótipo complexo, incluindo atraso mental, aparência facial característica (iltrum curto, incisivos proeminentes, fissuras palpebrais inclinadas para baixo e em forma de onda), hipotonia, laxidão articular, microcefalia, leucopenia benigna, obesidade troncular, distrofia coriorretiniana e miopia progressivas<sup>1-4</sup>. É causada por mutações do gene COH1 no cromossoma 8<sup>1,5,6</sup>. Desde 1973, foram descritos na literatura cerca de 150 casos. No entanto, estima-se que estejam diagnosticados entre 500 a 1000 indivíduos e muitos permaneçam por diagnosticar<sup>3,7</sup>. São apresentados dois casos clínicos, um irmão e uma irmã de 28 e 31 anos e é feita uma revisão das características clínicas, dando ênfase às manifestações oftalmológicas.

## CASOS CLÍNICOS

Os dois doentes são os únicos filhos de pais saudáveis consanguíneos. Ambos com antecedentes de atraso do desenvolvimento psicomotor, foram referenciados à consulta de oftalmologia aos 3 anos de idade por suspeita de diminuição da acuidade visual (AV) e a doente do sexo feminino também por exotropia intermitente. O diagnóstico da SC foi efectuado aos 18 anos do irmão e aos 15 anos da irmã, no Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães.

Ao exame físico ambos apresentavam obesidade troncular e características dismórficas: microcefalia, nariz alongado, micrognatia, boca sempre aberta, incisivos centrais superiores proeminentes, dedos afilados, pés planos e clinodactilia do 5º dedo (figuras 1A e B). O exame de desenvolvimento revelou atraso mental moderado a grave,



Fig. 1 | Características corporais dos casos 1 (A) e 2 (B).

personalidade amigável e défice de atenção grave. O estudo hematológico mostrou neutropenia.

### Caso 1

Doente do sexo masculino, aos 18 anos apresentava microftalmia, miopia elevada e astigmatismo em ambos os olhos (OD: -11,0 -2,00 x 180°; OE: -8,50 -3,00 x 180°). Biomicroscopia e equilíbrio oculomotor sem alterações. À fundoscopia papilas pálidas, atrofia óptica, vasos retinianos finos, alguns hialinizados e retinite pigmentar. Actualmente, com 31 anos de idade, apresenta miopia acentuada e astigmatismo em ambos os olhos (OD: -16,0 -6,50 x 60°; OE: -12,0 -6,50 x 165°). À biomicroscopia identifica-se queratocone bilateral, clinicamente evidente pela córnea com protusão cônica, diminuição da espessura estromal central e inferior, estrias de Vogt, anel de Fleischer e sinal de Munson (figura 2). Fundoscopicamente mantêm-se as alterações já descritas. O doente deambula acompanhado e tropeça facilmente.

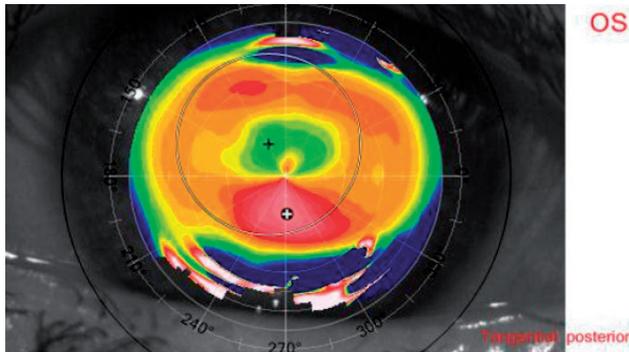


Fig. 2 | Queratocone clínico, demonstrando o sinal de Munson (conformação em V da pálpebra inferior produzida pela ectasia da córnea quando olha para baixo).

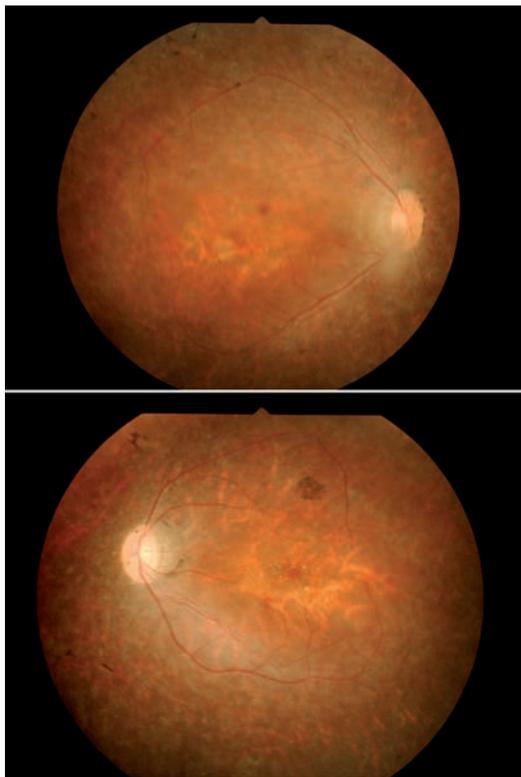
### Caso 2

Doente do sexo feminino, que aos 15 anos apresentava microftalmia, miopia alta e astigmatismo em ambos os olhos (OD: -12,5 -6,25 x 180°; OE: -12,50 -5,00 x 170°). Biomicroscopia e equilíbrio oculomotor sem alterações. À fundoscopia papilas pálidas, vasos retinianos finos, retinite pigmentar, mácula com esboço de "bull's-eye". Actualmente com 28 anos de idade, apresenta miopia acentuada e astigmatismo em ambos os olhos (OD: -15,0 -2,00 x 180°; OE: -14,0 -3,00 x 180°). O OE na análise por topografia corneana mostra queratocone (figura 3). Fundoscopicamente identificam-se atrofia óptica, retinite pigmentar, estreitamento arteriolar e maculopatia em "bull's-eye" (figura 4).

A electrorretinografia (ERG), na altura do diagnóstico, mostrou uma diminuição da amplitude das ondas, indicando distrofia retiniana. O atraso mental e a miopia alta impediram a realização de outros exames oftalmológicos.



**Fig. 3 |** Mapa tangencial posterior compatível com queratocone (inferior steepening).



**Fig. 4 |** Retinografia OD (A) e OE (B) mostrando atrofia óptica, retinite pigmentar, estreitamento arteriolar e maculopatia em "bull's-eye".

## DISCUSSÃO

Em 1973, *Cohen et al*<sup>8</sup> descreveram uma síndrome em 3 doentes, dois irmãos e um não relacionado. As anomalias oculares consistiam em distrofia coriorretiniana e miopia progressivas, estrabismo, microftalmia, coloboma da íris, coróide e retina. Desde então, novos achados oftalmológicos têm sido descritos: astigmatismo, microcórnea, reacção

pupilar lenta, atrofia da íris, opacidades e subluxação do cristalino, atrofia óptica, maculopatia em "bull's-eye", coloboma das pálpebras, ptose, exoftalmia, diminuição acentuada da acuidade visual, nictalopia e constricção dos campos visuais<sup>7,9</sup>. Até ao momento, após uma revisão da literatura, encontramos apenas três casos de SC documentados com queratocone<sup>7,10-12</sup>.

Todos os doentes com SC têm alterações visuais<sup>13</sup>. Achados consistentes são o início precoce de miopia e retinopatia pigmentar progressivas<sup>4,9</sup>. A miopia, habitualmente, inicia-se antes dos 5 anos e progride para miopia alta (>-6 dioptrias)<sup>7</sup>. Está associada a um elevado poder da córnea e do cristalino<sup>14</sup>.

A distrofia da retina é acompanhada de nictalopia. Inicia-se, frequentemente, antes dos 5 anos, tem progressão lenta, mas inevitável. Verifica-se a acumulação de pigmento em espículas ósseas na média periferia, com perda progressiva do campo visual. A retina no pólo posterior permanece preservada durante várias décadas, muitos doentes têm função macular e boa visão ao perto na presença de maculopatia em "bull's-eye". Nos casos avançados, os vasos são dificilmente visíveis, com atrofia peripapilar e coriorretiniana. A AV pode diminuir para conta-dedos ou percepção luminosa. Sintomas de constricção dos campos visuais, tais como, invisualização de objectos no chão quando caminha, são evidentes em quase todos os doentes com mais de 20 anos<sup>9</sup>.

A SC tem manifestações diferentes nos vários grupos etários. O diagnóstico na infância é difícil. Com o crescimento, as características clínicas tornam-se mais evidentes. No entanto, trata-se de uma síndrome com grande variabilidade fenotípica. O diagnóstico é baseado na presença das seguintes características clínicas típicas, como originalmente descrito por *Cohen et al*<sup>8</sup> e posteriormente delineadas por *Norio et al*<sup>2</sup>: atraso mental, microcefalia, aparência facial característica (fissuras palpebrais em forma de onda e inclinadas para baixo, nariz proeminente, filtro curto e expressão de boca aberta), extremidades afiladas com obesidade troncular na infância, hipotonia, laxidão das articulações, neutropenia, anomalias oftalmológicas (miopia e/ou retinopatia pigmentar). Para responder à variabilidade fenotípica são consideradas, como necessárias, 75% das características, pois algumas são dependentes da idade (por exemplo obesidade troncular, retinopatia) ou intermitentes (por exemplo, neutropenia). A análise de mutações do gene *COH1* pode melhorar a sensibilidade diagnóstica<sup>1</sup>.

O diagnóstico diferencial deverá incluir síndrome Prader-Willi, síndrome Bardet-Biedl, síndrome Mirhosseini-Holmes-Walton<sup>1,3</sup>.

A SC tem sido associada a mutações do gene *COH1* (*VPS13B*), localizado no cromossoma 8, tendo sido já detetadas mais de 96 mutações<sup>15</sup>. Este gene codifica uma proteína transmembranar com função presumida no transporte intracelular de proteínas e na classificação de vesículas<sup>1-5</sup>. A descrição de ectasia corneana em doentes com SC, tem

sugerido o envolvimento desta proteína no desenvolvimento corneano e metabolismo do colagénio<sup>11</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar da baixa frequência mundial desta síndrome, o diagnóstico precoce é fundamental, não só porque o doente pode beneficiar da intervenção de uma equipa multidisciplinar, mas também, para o aconselhamento genético das famílias com uma criança afectada. As alterações oftalmológicas associadas à SC, alta miopia e distrofia coriorretiniana têm início precoce e frequentemente resultam numa incapacidade visual grave. O conhecimento desta síndrome pelos oftalmologistas é importante, pois as alterações oftalmológicas típicas podem conduzir ao diagnóstico. A SC deverá ser considerada em qualquer criança com atraso do desenvolvimento associado a miopia e nictalopia.

Os doentes com SC beneficiam de uma avaliação oftalmológica cuidada na altura do diagnóstico e de um follow-up regular, para corrigir os erros de refração, estrabismo, avaliar a retinopatia pigmentar, constrição dos campos visuais e alterações do segmento anterior. A melhor AV corrigida tem um efeito positivo no desenvolvimento cognitivo<sup>9</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Taban M, Memoracion-Peralta DS, Wang H, Al-Gazali LI, Traboulsi EI. Cohen syndrome: report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features. *J AAPOS*. 2007;11:431-7.
2. Norio R, Raitta C, Lindahl E. Further delineation of the Cohen syndrome; report on chorioretinal dystrophy, leukopenia and consanguinity. *Clin Genet*. 1984;25(1):1-14.
3. Falk MJ, Wang H, Traboulsi EI. Cohen Syndrome. 2006 Aug 29 [Updated 2011 Mar 10]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® 29 [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1482/>
4. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet*. 2001;102:125-35.
5. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Träskelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, Chapelle A, Lehesjoki AE. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1359-69.
6. Seifert W, Kühnisch J, Maritzen T, Horn D, Haucke V, Hennies HC. Cohen syndrome-associated protein, COH1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol Chem*. 2011;286:37665-75.
7. Chandler KE, Biswas S, Lloyd IC, Parry N, Clayton-Smith J, Black GC. The ophthalmic findings in Cohen syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1395-8.
8. Cohen MM Jr, Hall BD, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. *J Pediatr*. 1973;83:280-4.
9. Kivitie-Kallio S, Summanen P, Raitta C, Norio R. Ophthalmologic findings in Cohen syndrome. A long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2000;107:1737-45.
10. Falk MJ, Feiler HS, Neilson DE, Maxwell K, Lee JV, Segall SK, Robin NH, Wilhelmsen KC, Träskelin AL, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Wiznitzer M, Warman ML. Cohen syndrome in the Ohio Amish. *Am J Med Genet A*. 2004;128:23-8.
11. Khan A, Chandler K, Pimenides D, Black GC, Manson FD. Corneal ectasia associated with Cohen syndrome: a role for COH1 in corneal development and maintenance? *Br J Ophthalmol*. 2006;90:390-1.
12. Douzougou S, Samples JR, Georgoudi N, Petersen MB. Ophthalmic findings in the Greek isolate of Cohen syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155:534-9.
13. Chandler KE, Kidd A, Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Black GC, Clayton-Smith J. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet*. 2003;40:233-41.
14. Summanen P, Kivitie-Kallio S, Norio R, Raitta C, Kivelä T. Mechanisms of myopia in Cohen syndrome mapped to chromosome 8q22. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1686-93.
15. Rivera-Brugués N, Albrecht B, Wiczorek D, Schmidt H, Keller T, Göhring I, Ekici AB, Tzschach A, Garshasbi M, Franke K, Klopp N, Wichmann HE, Meitinger T, Strom TM, Hempel M. Cohen syndrome diagnosis using whole genome arrays. *J Med Genet*. 2011;48:136-40.

Trabalho apresentado no 54º Congresso da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Os autores declaram que este trabalho nunca foi publicado, cedendo os seus direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

## CONTACTO

Josefina Serino, Serviço de Oftalmologia  
Hospital Pedro Hispano, Rua Dr. Eduardo Torres  
4464-513 Senhora da Hora, Matosinhos, Portugal  
E-Mail: [juseserino@gmail.com](mailto:juseserino@gmail.com)