

XIII Curso de Atualização em endocrinologia na Prática Ambulatorial 2018

Neuroendocrinologia Hiperaldosteronismo Clínica Médica Diagnóstico Metabolismo Crescimento Tireóide Puberdade Tratamento

Diagnóstico e Tratamento da Baixa Estatura Sindrômica

Alexander Augusto de Lima Jorge

Unidade de Endocrinologia Genética e Laboratório de Hormônios e Genética Molecular / LIM 42, Disciplina de Endocrinologia e Metabolismo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. - E-mail: alexj@usp.br

Em medicina o termo síndrome (palavra originada do grego antigo συνδρομή, συν+δρόμος significando "con+correr") é utilizado para definir um conjunto de sinais e sintomas que se encontram associados a uma condição com etiologia conhecida ou não. Muitas vezes estes achados clínicos servem para estabelecer um diagnóstico específico. Diversos pacientes com baixa estatura (escore-Z de altura < -2) apresentam quadros sindrômicos. Em muitos destes pacientes a causa etiológica reside em um defeito genético. Porém é necessário ressaltar que síndrome não pode ser utilizado como sinônimo de condição genética. Por exemplo, pacientes síndrome álcool-fetal ou rubéola congênita apresentam um quadro sindrômico característico causado por mecanismos não genéticos. Além disto, muitas doenças que envolvem condições epigenéticas (como síndrome de Silver-Russell e Temple) também se manifestam com quadros sindrômicos.

As causas genéticas-sindrômicas de distúrbio de crescimento podem ser didaticamente classificadas conforme o mecanismo molecular pelo qual resulta em um fenótipo pleiotrófico (Tabela 1).

Tabela 1: Principais grupos de defeitos genéticos que ocasionam quadros sindrômicos associados a baixa estatura

Grupos de defeitos genéticos	Exemplos
Eixo GH-IGFs	Deficiência de GH, síndrome de Laron
Reguladores do desenvolvimento dos condrócitos	Displasias esqueléticas (Acondroplasia)
Componentes da Matriz extracelular	Displasias esqueléticas (osteogenesis imperfecta)
Vias de sinalização intracelular	Síndrome de Noonan
Mecanismos celulares fundamentais	Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi
Fatores de transcrição (embriogênese)	Displasia Septo-óptica
Genes contíguos	Síndrome de DiGeorge

Durante a investigação de uma criança com baixa estatura (escore-Z de altura < -2) devemos ficar atentos a sinais de alerta na história ou exame físico que sugira uma condição sindrômica:

- Dismorfismos faciais,
- Malformações maiores (agenesia renal, defeito de linha média, defeitos cardíacos graves),
- Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou déficit intelectual
- Desproporcionalidade ou deformidades esqueléticas

A investigação de um paciente sindrômico inicia-se com uma completa anamnese e um exame físico detalhado (Figura 1) com o objetivo de permitir a coleta precisa do maior número de informações que permitam o reconhecimento de uma condição já descrita. História de casos semelhantes na família ou de consanguinidade reforçam a possibilidade de se tratar de uma condição genética. Há mais de mil síndromes associadas à baixa estatura descritas no OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – www.omim.org). Dependendo da familiaridade do endocrinologista com as principais síndromes associadas com distúrbio do crescimento, recomenda-se a avaliação em conjunto com um geneticista experiente (Tabela 1).

Nos últimos anos houve um grande melhoria do reconhecimento e caracterização de diversas síndromes genéticas, com os avanços dos estudos genético moleculares muitas condições sindrômicas tiveram suas bases genéticas esclarecidas.

Tabela 2: Causas sindrômicos importantes de baixa estatura e número de acesso a descrição clínica no banco de dados do OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*)

Doenças	OMIM
Displasia esqueléticas	
Acondroplasia	100800
Hipocondroplasia	146000
Pseudoacondroplasia	177170
MOPD tipo 1 and 2	210710 / 210720
Displasia acromesomélica tipo Maroteaux	602875
Discondrosteose de Leri-weill	127300
Displasia mesomélica de Langer	249700
Osteogenese imperfecta, tipo I	166200
Mucopolissacaridose tipo IV	253000
Sem dysplasia esquelética	
De início pré-natal	
Frequentemente associada a microcefalia	
Síndrome de Seckel	210600
Síndrome de Bloom	210900
Anemia de Fanconi	227650
Síndrome de Cockayne	216400
Síndrome de Dubowitz	223370
Síndrome de Kabuki	147920
Síndrome de DiGeorge	188400
Síndrome de Velocardiofacial	192430
Sem microcefalia	
Síndrome de Silver-Russell	180860
Síndrome de Temple	616222
Síndrome de Williams–Beuren	194050
Síndrome 3M	273750
Síndrome de Floating Harbor	136140
Síndrome de Mulibrey	253250
De início pós-natal	
Síndrome de Turner	
Síndrome de Down	190685
Pseudohypoparathyroidism	103580
Síndrome de Prader-Willi	176270
Síndrome de Aarskog-scott	305400
Síndrome de Kearns-sayre	530000
Síndrome de Bartter	601678
Síndrome de Noonan	163950
Síndrome de Noonan-like	607721 / 613563
Síndrome de LEOPARD	151100
Síndrome de Costello	218040
Síndrome de Cardiofaciocutanea	115150

MOPD= *microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism*

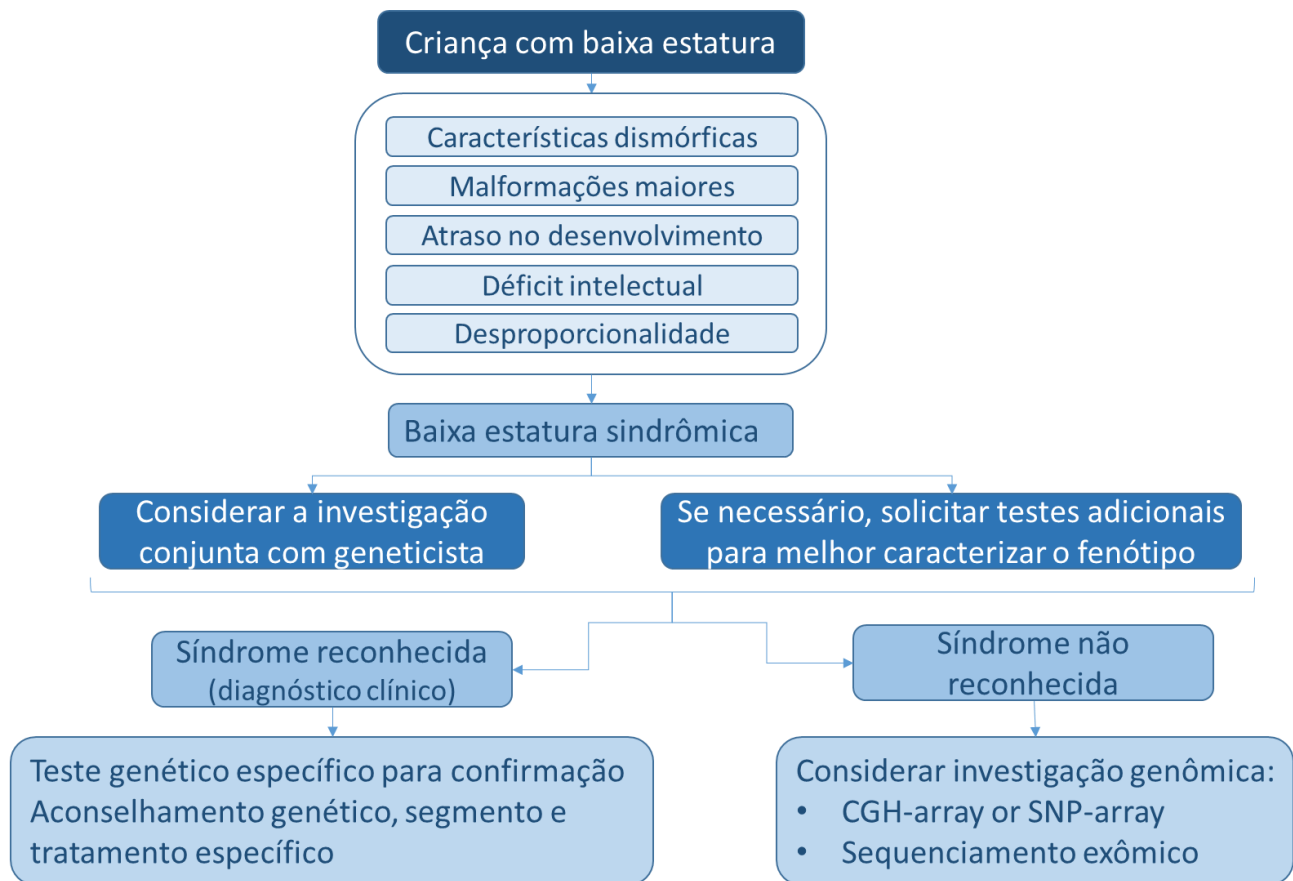


Figura 1: Fluxograma de investigação de pacientes síndrômicos

No momento nos encontramos em um ponto de transição quanto a investigação e processo de estabelecimento do diagnóstico de pacientes com condições síndrômicas. Neste processo é sempre buscado a obtenção de um diagnóstico clínico que permita direcionar uma investigação genética-molecular. Na aqueles casos que não se obtém o diagnóstico durante a consulta (anamnese e exame físico) em geral é solicitado:

- Ecocardiograma
- Ultrassom de abdome
- Avaliação oftalmológica e de audição
- Imagem de sistema nervoso central (na presença de quadro clínico neurológico ou cognitivo)
- Radiografias de esqueleto (na suspeita de displasia esquelética)
- Avaliação de exames de sangue de rotina (hemograma, uréia, creatinina, eletrólitos, enzimas hepáticas, gasometria, função tireoidiana, IGF-1)

Estes exames subsidiários e avaliação por outros especialistas visa melhorar a caracterização fenotípica e possibilitar estabelecer um diagnóstico clínico ou direcionar exame genético-molecular. O sucesso desta abordagem onerosa e laboriosa depende da capacidade da equipe médica em reconhecer a condição do paciente e da complexidade/raridade do quadro clínico apresentado pelo paciente.

Mais recentemente, tem se proposto uma abordagem genômica para investigação destes pacientes síndrômicos. Principalmente naqueles sem hipótese diagnóstica na avaliação clínica, o uso de estudos através de cariótipo molecular e sequenciamento exômico tem permitido estabelecer com precisão o diagnóstico etiológico com maior agilidade e menor custo que a abordagem tradicional.