

Diagnóstico e Tratamento da Baixa Estatura Sindrômica

Gabriela de Andrade Vasques

Unidade de Endocrinologia Genética/LIM 25 e Endocrinologia do Desenvolvimento/LIM 42, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. - E-mail: gabi.vasques@usp.br

O termo síndrome 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 direcionar ou estabelecer um diagnóstico específico. Diversos pacientes com baixa estatura (escore-Z de altura < -2) apresentam quadros sindrômicos. Esses quadros podem ser decorrentes de fatores ambientais (como exposição fetal ao álcool), fatores infecciosos (ex: rubéola congênita) ou condições epigenéticas (como síndrome de Silver-Russell e Temple). Entretanto, na maioria dos pacientes com baixa estatura sindrômica a causa etiológica reside em um defeito genético.

As causas genéticas-sindrômicas de distúrbio de crescimento podem ser didaticamente classificadas conforme o mecanismo molecular que 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 (embrionogênese)	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 sugiram uma condição sindrômica:

- Dismorfismos faciais,
- Malformações maiores (agenesia renal, defeito de linha média, cardiopatia congênita grave),
- Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou déficit intelectual
- Desproporcionalidade grave 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. Exames complementares, como Ecocardiograma e USG de abdome, além de avaliações auditiva e oftalmológica são comumente necessários. História de casos semelhantes na família ou de consanguinidade reforçam a possibilidade de se tratar de uma condição genética. Há aproximadamente duas 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 (Tabela 2), recomenda-se a avaliação em conjunto com um geneticista experiente.

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 acromesômica tipo Maroteaux	602875
Discondrosteose de Leri-weill	127300
Displasia mesomêmica de Langer	249700
Osteogênese imperfecta, tipo I	166200
Mucopolissacaridose tipo IV	253000
Sem displasia esquelética	
De início pré-natal	
Frequentemente associada à 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 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 Cardiofaciocutanea	115150

MOPD= *microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism*

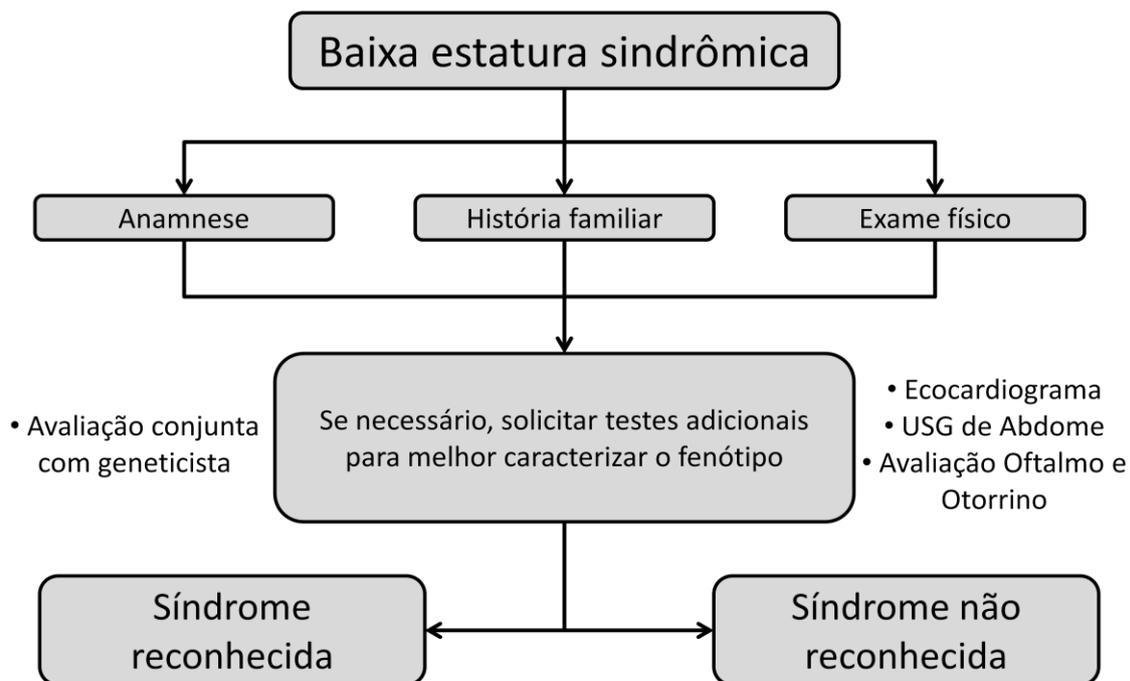


Figura 1: Fluxograma de investigação de pacientes sindrômicos

Outros exames podem ser necessários para uma melhor caracterização fenotípica e direcionamento do teste genético-molecular, como RNM de encéfalo (especialmente em quadros neurológicos) e Rx de esqueleto (na suspeita de displasia esquelética).

Se o paciente apresentar uma síndrome reconhecida, pode-se aplicar uma abordagem genética tradicional, baseada na hipótese de gene candidato. O sucesso desta abordagem por vezes onerosa e laboriosa depende da capacidade da equipe médica em reconhecer a condição do paciente e da complexidade/raridade do quadro clínico apresentado.

Mais recentemente, tem-se proposto uma abordagem genômica para investigação dos pacientes com quadros sindrômicos, especialmente para aqueles sem hipótese diagnóstica após a avaliação clínica. O uso de estudos através de cariótipo molecular e sequenciamento exômico tem permitido estabelecer o diagnóstico etiológico com maior agilidade e menor custo que a abordagem tradicional.

O tratamento para promover altura em crianças sindrômicas é feito com hormônio do crescimento (rhGH). Além dos casos com deficiência de GH, há maior consenso em relação ao seu uso em síndromes mais frequentes, como Sd. de Turner, nas quais a resposta ao tratamento está melhor documentada. Também há maior consenso em relação a não usar o rhGH em displasias esqueléticas graves (como acondroplasia) e em síndromes com risco elevado de neoplasias (como anemia de Fanconi e neurofibromatose).