

Genes Crianças e Pediatras

Miguel Rocha, Jorge Pinto-Basto, Susana Almeida, Márcia Martins, Margarida Reis Lima

CASO CLÍNICO

Criança do sexo feminino, referenciada à Consulta de Genética Médica aos 6 meses de vida por baixa estatura, hipotonia e síndrome dismórfico.

Tratava-se da primeira filha de casal não jovem (mãe 37 anos, pai 52 anos à data de concepção), saudável e não consanguíneo. História familiar irrelevante.

Gravidez vigiada, tendo sido detectado às 37 semanas encurtamento dos ossos longos. Parto por cesariana às

39 semanas devido a sofrimento fetal; I.Apgar 7/9/10. Baixa estatura desproporcionada e macrocefalia relativa ao nascimento (Peso - 2440g ~P₅; Estat.- 44 cm <P₅; PC - 33 cm P₁₀). Período neonatal sem intercorrências. A observação clínica revelou: facies peculiar, achatamento da base nariz e narinas antevertidas, hipoplasia do terço médio da face, proeminência frontal, encurtamento rizomélico dos membros, pele e tecido subcutâneo redundante, mãos em tridente e braqui-

dactilia. Apresentava ainda hipotonia e mau controlo cervical. Somatometria à data da consulta peso 6110g P₁₀₋₂₅, estatura - 57cm <<P₅; PC 44.8 ~ P₉₅.

Auscultação cardio-pulmonar normal; abdómen mole depressível e indolor sem organomegalias; genitais normais. Restante exame sem alterações.

Qual o seu diagnóstico?



ACONDROPLASIA (MIM #100800)

A baixa estatura na infância é uma situação comum, sendo diversas as etiologias subjacentes. Destas, as displasias ósseas representam cerca de 1%, sendo a Acondroplasia a mais frequente (1-15 000 nados-vivos). O fenótipo clínico é distintivo, destacando-se a baixa estatura associada a encurtamento rizomélico (proximal) marcado dos membros, mão em tridente, braquidactilia, alterações faciais típicas (vide infra), hipotonia, atraso das aquisições motoras (sem compromisso cognitivo), e postura cifótica que se converte em hiperlordose acentuada após aquisição da marcha.

As características crânio-faciais típicas são: hipoplasia do andar médio (1/3 médio), ponte nasal achatada, fronte alta e proeminente (bossas frontais) e macrocefalia.

Atraso crescimento intra-uterino com encurtamento dos ossos longos (especialmente fémur) pode ser notado ecograficamente durante a gestação.

As alterações radiológicas típicas são:

- crânio - regiões fronto-parietais e occipitais proeminentes, diminuição de tamanho da base e do foramen magnum;
- coluna - não alargamento da distância interpedicular (coluna lombar), discos vertebrais 'cubóides', pedículos curtos;
- ilíacos - forma quadrangular, sem 'flaring', tectos acetabulares horizontalizados, espinhas isquiáticas diminuídas;
- membros - encurtamento rizomélico marcado; aparência maciça dos ossos longos; proeminência das inserções musculares; irregularidades metafisárias; pescoço femoral curto; perónio longo (ultrapassa a tibia); encurvamento das tíbias.

A acondroplasia é uma doença genética com padrão de hereditariedade autossómico dominante, embora cerca de 90% dos casos sejam *de novo*. Esta displasia óssea é causada por uma mutação no gene FGFR3, localizado no braço curto do cromossoma 4 (4p16.3), que codifica para o receptor 3 do factor de crescimento fibroblástico e que é expresso na cartilagem de conjugação dos

ossos longos. O FGFR3 é um regulador negativo da proliferação e diferenciação dos condrócitos. Quando mutado está permanentemente activado (ganho de função), originando um crescimento deficiente do endocondrio.

Existe uma grande homogeneidade genética sendo que 98% dos casos são causados pela mutação G380R no domínio transmembranar do receptor.

Existe uma associação demonstrada entre a Idade Paterna Avançada (> 40 anos) e o risco de mutações de novo, nomeadamente na acondroplasia.

Mutações neste gene são ainda responsáveis por: Hipocondroplasia, Displasia tanatofórica, SADDAN (Severe Achondroplasia with Developmental Delay and Acantose *Nigricans*) e Craniossinostoses (Muenke, Crouzon com acantose *nigricans*).

O diagnóstico é essencialmente clínico-radiológico. Sendo a sua apresentação tão característica o diagnóstico pode ser suspeitado e confirmado precocemente no recém-nascido ou levantada a sua hipótese em ecografia do 3º trimestre. O diagnóstico pré-natal é possível por estudo molecular do gene FGFR3. O seu principal diagnóstico diferencial é a Hipocondroplasia.

Actualmente, a única terapia disponível é o tratamento ortopédico (cirurgia de alongamento ósseo). Estão em fase de investigação terapias dirigidas ao receptor FGFR3 ('down-regulation', anticorpos dirigidos e supressão do sinal).

Após a confirmação do diagnóstico está indicada uma avaliação regular que inclua:

- Exame físico completo com registo dos parâmetros de crescimento em tabelas específicas.
- Exame neurológico completo (referenciação a neurologia pediátrica quando necessário)
- RMN ou TAC do do foramen magno para avaliação de hipotonia grave ou sinais de compressão medular
- Averiguação de história de possível apneia do sono, com polissonografia se necessário
- Referenciação a Ortopedia
- Monitorização e controlo de infecções ouvido médio (frequentes)

- Avaliação da linguagem aos 2 anos de idade
- Monitorização da adaptação social
- Prevenção da obesidade (peso alvo dentro de 1 desvio padrão da curva apropriada)
- Referenciação a Genética Médica para confirmação de diagnóstico, orientação e aconselhamento genético familiar.

Nascer e Crescer 2006; 15(3): 142-143

BIBLIOGRAFIA

1. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG (1978) Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 93:435-8
2. Trotter TL, Hall JG. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 2005 Sep;116(3):771-83. Wide Web URL <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/116/3/771>
3. Online Mendelian Inheritance in Men, OMIM™. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: #100800; World Wide Web URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
4. Francomano, CA; Achondroplasia; GeneReviews; University of Washington, Seattle World Wide Web URL www.genetests.org
5. Horton, WA; Recent Milestones in Achondroplasia Research *American Journal of Medical Genetics* 140A:166-169 (2006) Invited Comment
6. Kuhnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update*. 2004 Jul-Aug;10(4):327-39. Epub 2004 Jun 10. Review.
7. www.orpha.net – Doenças raras e Medicamentos órfãos
www.rarissimas.org – Raríssimas: Associação Nacional de Deficiências Mentais e Raras

Correspondência

Dr. Miguel Rocha
Unidade Consulta
Instituto Genética Médica Jacinto Magalhães
Pr. Pedro Nunes, 88 – 4099-028 Porto
miguel.rocha@igm.min-saude.pt