

Discondrosteose de Léri-Weill: importância do exame físico

Léri-Weill dyschondrosteosis: importance of physical examination

Sofia Aires¹✉, Clara Gomes¹, Maria José Cálix¹, Joana Campos¹, Fátima Simões¹

¹ Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal.

Este trabalho foi apresentado ao XIII Congresso Nacional de Pediatria da Sociedade Portuguesa de Pediatria, Troia, Portugal, 11 e 13 de outubro de 2012.

RESUMO

Objetivos: Descrever um caso de Discondrosteose de Léri-Weill, uma displasia óssea hereditária rara, frequentemente associada a uma haploinsuficiência do gene SHOX (*short stature homeobox-containing*).

Descrição do caso: Criança de três anos, sexo feminino, enviada à consulta de pediatria por suspeita de hipertensão arterial. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. Ao exame físico apresentava aspeto dismórfico, com encurtamento dos membros superiores e inferiores, mãos e pés pequenos e pescoço curto. A hipertensão arterial não foi confirmada. O estudo genético para excluir cromossomopatia revelou mutações no gene SHOX compatíveis com Discondrosteose de Léri-Weill.

Conclusões: O exame físico é fundamental na prática clínica, permitindo identificar alterações importantes que nem sempre são o motivo da consulta. Na Discondrosteose de Léri-Weill o pronto diagnóstico e a orientação adequada são fundamentais, sobretudo pelas implicações terapêuticas desse distúrbio, que apresenta evolução favorável se tratado com hormônio do crescimento.

DESCRITORES: Discondrosteose de Léri-Weill; deformação de Madelung; gene SHOX; transtornos dismórficos corporais; doenças genéticas inatas; insuficiência de crescimento; estatura.

ABSTRACT

Aims: To report a case of Léri-Weill dyschondrosteosis, a rare hereditary bone dysplasia often associated with a haploinsufficiency of the SHOX (*short stature homeobox-containing*) gene.

Case description: A three-year-old female had sought medical care for hypertension. Irrelevant personal and family background. The physical examination showed dysmorphic aspect with shortening of arms and legs, small hands and feet, and short neck. Hypertension was not confirmed. Genetic study for chromosomal deletion syndromes revealed mutations in the SHOX gene compatible with Léri-Weill dyschondrosteosis.

Conclusions: Physical examination is essential in clinical practice, allowing the identification of major changes that are not always the reason for the medical appointment. Early diagnosis and proper guidance are essential in Léri-Weill dyschondrosteosis, especially because of its therapeutic implications. The outcome is favorable if the disorder is treated with growth hormone therapy.

KEY WORDS: Léri-Weill Dyschondrosteosis; Madelung deformity; SHOX gene; body dysmorphic disorders; genetic diseases, inborn; failure to thrive; body height.

Recebido: novembro, 2015

Aceito: março, 2016

✉ Correspondência: sofiaaires@gmail.com



Este artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja corretamente citada. http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR

Abreviaturas: CGH, comparative genomic hybridization; FDA, US Food and Drug Administration; IMC, índice de massa corporal; SHOX, short stature homeobox-containing.

INTRODUÇÃO

Em 1929 foi descrita pela primeira vez por Léri e Weill uma displasia óssea mesomélica com encurtamento das extremidades [1]. Em 1997, foi sequenciado o gene causal: o gene SHOX (*short stature homeobox-containing gene*), localizado na região pseudoautossômica dos braços curtos dos cromossomas X (Xp22.3) e Y (Yp11.3), contribuindo, assim, para o reconhecimento de genes localizados na porção terminal dos braços curtos dos cromossomas sexuais como possíveis locais envolvidos na etiopatogenia da baixa estatura. A gravidade do defeito genético está associada a diferentes formas de displasia óssea. A haploinsuficiência é responsável por cerca de 56 a 100% dos casos de Discondrosteose de Léri-Weill e a deficiência completa do gene determina uma forma mais grave e rara de displasia óssea, conhecida como Síndrome de Langer [2,3].

A Discondrosteose de Léri-Weill é uma displasia óssea de transmissão pseudoautossômica dominante, dado que a mutação pode estar localizada quer no cromossoma X quer no cromossoma Y de um indivíduo afetado. Apresenta predomínio do sexo feminino (4:1) e uma prevalência estimada entre 1:2000 e 1:4000. As principais características da Discondrosteose de Léri-Weill são: baixa estatura desproporcional, com encurtamento mesomélico dos membros, deformidade de Madelung (pseudoluxação dorsal da porção distal do cúbito) e deslocamento parcial da ulna no punho e/ou no cotovelo, limitando o movimento. Características presentes, porém menos frequentes, são encurtamento do quarto metacarpo e/ou metatarso, curvatura do rádio, da ulna e da tíbia, exostoses da tíbia e da fíbula proximal, tuberosidade do úmero anormal, colo do fêmur anormal/coxa valga, hipertrofia muscular e tendência para um índice de massa corporal (IMC) elevado. Radiologicamente essas pessoas apresentam encurvamento do rádio e deformidade de Madelung, que tipicamente se desenvolve na adolescência [1-3].

O diagnóstico da Discondrosteose de Léri-Weill é clínico e radiológico, podendo apresentar baixa estatura variável e de instalação progressiva [1]. A presença de estatura adequada na infância não invalida o diagnóstico, pois a criança pode apresentar rápido

avanço na idade óssea durante a puberdade, com desaceleração precoce do crescimento, resultando em baixa estatura no adulto [3]. A relação genótipo/fenótipo é muito variável, sendo o fenótipo essencialmente determinado pelo grau de deficiência do gene e não pelo tipo de mutação [1].

O conhecimento da Discondrosteose de Léri-Weill tem importantes implicações terapêuticas, dada a evolução favorável com hormônio do crescimento, acompanhamento ortopédico e cirúrgico e aconselhamento genético. O relato deste caso foi aprovado pela comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, em 22/12/2015.

RELATO DO CASO

Criança de três anos, sexo feminino, enviada à consulta de pediatria geral por suspeita de hipertensão arterial (no centro de saúde apresentou pressão arterial sistólica superior ao percentil 95 para a idade e sexo). Primeira filha de pais saudáveis, não consanguíneos. Sem antecedentes familiares relevantes, incluindo hipertensão ou baixa estatura. Antecedentes pessoais irrelevantes, com somatometria adequada ao nascimento. Estatura evoluindo no percentil 15-50 (z-escore -0,86), peso com evolução superior ao percentil 97 (z-escore 1,96) e IMC superior ao percentil 97 (z-score 3,61) para a idade e sexo, de acordo com as curvas da Organização Mundial da Saúde [4].

Ao exame físico a criança apresentava, além da obesidade, um aspeto dismórfico, com encurtamento mesomélico dos membros superiores e inferiores, metacarpos e metatarsos curtos e pescoço curto (**Figura 1**). Não tinha queixa de dores ósseas ou limitações funcionais. A hipertensão arterial não foi confirmada. O restante do exame físico não apresentava particularidades. O desenvolvimento psicomotor era adequado à idade. Dadas as alterações dismórficas encontradas, foi levantada a hipótese de cromossomopatia com acometimento osteo-articular, especificamente pseudocondroplasia, displasia óssea ou síndrome de Cohen.

A paciente foi submetida a radiografias dos membros superiores e inferiores, que não revelaram alterações, havendo ausência da deformidade de Madelung (**Figura 2**). O cariótipo foi 46,XX e o teste array CGH (*comparative genomic hybridization*) revelaram mutações no gene SHOX compatíveis com o diagnóstico de Discondrosteose de Léri-Weill.



Figura 1. Menina de três anos de idade, apresentando encurtamento dos membros superiores e inferiores, com mãos e pés pequenos, características que levantaram a suspeita de alterações do gene SHOX, confirmando-se o diagnóstico de Discondrosteose de Léri-Weill.



Figura 2. Radiografias dos membros superiores sem deformidade de Madelung em criança com diagnóstico de Discondrosteose de Léri-Weill.

A criança foi então avaliada e orientada por uma equipe multidisciplinar, incluindo aconselhamento genético. Foi realizado estudo radiológico e genético dos progenitores, ambos negativos. Paralelamente, os pais foram orientados para a correção de hábitos alimentares e a promoção de um estilo de vida saudável, com objetivo de combater a obesidade.

A menina mantém-se sob vigilância em consultas de pediatria e nutrição, registrando-se sempre pressão arterial dentro dos valores normais para a idade. Após dois anos de seguimento, apresentava evolução da estatura no percentil 15-50, velocidade de crescimento no percentil 50 e peso e IMC superiores ao percentil 97. Estatura alvo familiar no percentil 15-50. Como apresenta uma evolução estatural adequada ao potencial genético e com velocidade de crescimento dentro dos parâmetros normais, ainda não foi submetida a terapêutica de substituição com hormônio de crescimento. No entanto, manter-se-á em acompanhamento para detectar possíveis desacelerações no crescimento que possam indicar necessidade de terapêutica hormonal.

DISCUSSÃO

A deficiência do gene SHOX é uma causa frequente de baixa estatura, estando também associada à síndrome de Turner. As mutações no gene SHOX estão presentes em 50-90% dos casos de Discondrosteose de Léri-Weill e em quase 100% das síndromes de Turner [5].

O fenótipo na Discondrosteose de Léri-Weill é muito variado, apresentando características pouco específicas na idade escolar, podendo ocorrer a suspeita diagnóstica apenas a partir da adolescência, sendo as alterações mais evidentes no sexo feminino [1,5]. No caso presente, após a realização de um exame físico completo na consulta de pediatria geral, foram encontradas algumas características, como aspeto dismórfico, associado a encurtamento dos membros com mãos e pés pequenos, que motivaram uma investigação adicional.

A ausência da deformidade de Madelung não invalida o diagnóstico, uma vez que esta pode se desenvolver durante a adolescência [5]. A baixa estatura nesse distúrbio é associada a encurtamento mesomélico dos membros, sendo aconselhável a medida regular dos membros, além da estatura, nas consultas de seguimento [5]. Uma vez que o estudo genético e radiológico dos pais foi negativo, concluiu-se que se trata de uma mutação de novo, havendo alguns casos semelhantes descritos na literatura [1].

O tratamento com hormônio de crescimento está indicado e aprovado pela FDA (US Food and Drug Administration), nos Estados Unidos da América,

e pela EMEA (European Medicines Agency), na Europa, para a Discondrosteose de Léri-Weill e para a síndrome de Turner, uma vez que ambas resultam de deficiência do gene SHOX. A baixa estatura, não obrigatoriamente presente no momento do diagnóstico, poderá apresentar-se em fases posteriores, quando há normalmente aceleração do crescimento (início da puberdade), pelo que é necessário manter a vigilância da evolução estatural da criança para avaliar a necessidade de tratamento hormonal. O hormônio do crescimento atua nas duas doenças de forma similar, aumentando a estatura final sem agravar a deformidade de Madelung [5-7]. A abordagem multidisciplinar ajuda a atenuar o impacto físico, social, educacional e profissional que as doenças com caráter dismórfico acarretam.

O exame físico continua a ser fundamental na prática clínica, identificando alterações que possibilitam estabelecer um diagnóstico precoce. Orientações adequadas podem minimizar o impacto negativo e o sofrimento que as doenças causam na criança e na sua família. Nem sempre os motivos do encaminhamento são os mais preocupantes ou os que requerem mais atenção do médico, motivo pelo qual sempre deve ser realizada uma abordagem geral e cuidadosa do paciente em cada consulta.

Com o relato deste caso, os autores pretendem alertar para a importância de um exame físico cuidadoso e completo, assim como chamar a atenção para a Discondrosteose de Léri-Weill, essa entidade pouco conhecida mas responsável por um considerável número de casos de baixa estatura.

NOTA

Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relevantes ao conteúdo deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Llano-Rivas I, Fernández-Toral J, Navarro-Vera I. Discondrosteosis de Leri-Weill. Mutación en gen SHOX y expresividade variable. AN Pediatr (Barc). 2011;74(6):405-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.01.005>
2. Martins R, Ramos H, Llerena J, Almeida J. Investigação clínica e genética em meninas com baixa estatura idiopática. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(6):684-94. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302003000600010>
3. Jorge AA1, Funari MF, Nishi MY, Mendonca BB. Short stature caused by isolated SHOX gene haploinsufficiency: update on the diagnosis and treatment. Pediatr Endocrinol Rev. 2010 Dec;8(2):79-85.
4. World Health Organization. Child growth standards [Internet]. 2016 [cited 2016]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/height_for_age/en/
5. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype and therapy. Horm Res Paediatr. 2011 Feb;75(2):81-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000324105>
6. Iughetti L, Madeo S, Predieri B. Growth hormone therapy in patients with short stature homeobox-gene (SHOX) deficiency. J Endocrinol Invest. 2010 Jun;33(6 Suppl):34-8.
7. Munns CF, Berry M, Vickers D, Rappold GA, Hyland VJ, Glass IA, Batch JA. Effect of 24 months of recombinant growth hormone on height and body proportions in SHOX haploinsufficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Sept;16(7):997-1004. <http://dx.doi.org/10.1515/JPEM.2003.16.7.997> 