

**Titulo:** BAIXA ESTATURA COMO MANIFESTAÇÃO DE CROMOSSOMOPATIA – DOIS CASOS CLÍNICOS

**Autores:** Inês Dias, Alexandra Luz, Pascoal Moleiro

**Centro:** Centro Hospitalar Leiria-Pombal, Portugal

**Resumo**

Os adolescentes que apresentam uma estatura inferior ao percentil 3 serão, na sua maioria, saudáveis, mas alguns terão uma etiologia patológica para a sua baixa estatura. A presença de dificuldades escolares ou de dismorfismos poderão levantar a hipótese de causas patológicas, nomeadamente genéticas. Os autores apresentam os casos clínicos de duas adolescentes com crescimento estatural inferior ao percentil 3. Perante os dados clínicos, foram ambas sujeitas a investigação etiológica. Em ambos os casos foi encontrada uma análise citogenética anormal: a primeira revelou a existência de duas linhas celulares femininas - uma linha normal e uma anormal com um cromossoma marcador (mos 47, XX, +mar/46, XX). A segunda revelou a existência de duas linhas celulares anormais - uma linha celular com monossomia para o cromossoma X, e uma linha celular com um cromossoma X isodicêntrico (mos 46, X, idic(X)(p22.2)/45, X). Apesar das alterações genéticas serem uma causa rara de baixa estatura, o cariótipo deve fazer parte da investigação preliminar de baixa estatura no sexo feminino. A sua identificação de modo a obter um diagnóstico preciso foi importante para orientar o tratamento médico e para oferecer um prognóstico e aconselhamento às adolescentes e suas famílias.

**Palavras-chave:** baixa estatura, cromossomopatia, dismorfismos

**Palabras clave/keywords:** talla baja/short stature, *Cromosomopatía* /chromosomopathy, dismorfismos/dysmorphisms.

**Introdução**

A monitorização do crescimento representa um dado fundamental no seguimento das crianças e adolescentes, sendo um dos parâmetros mais importantes na vigilância da saúde destes (1,2). Baixa estatura é definida como estatura inferior ao percentil 3 (P3) ou a dois desvios-padrão em relação à estatura média para um determinado sexo e idade cronológica (3,4). O crescimento estatural não é linear: os primeiros dois anos de vida são caracterizados por um crescimento rápido, e o crescimento global durante este período é de cerca de 30 a 35 cm. As crianças muitas vezes cruzam Percentis nos primeiros 24 meses de vida, à medida que crescem em

direção ao seu potencial genético. Durante a infância o crescimento dá-se a uma velocidade relativamente constante de 5 a 7 cm por ano em ambos os sexos. A fase puberal é caracterizada por uma fase de aceleração do crescimento de 8 a 14 cm por ano devido aos efeitos sinérgicos do aumento dos esteróides gonadais e aumento da secreção da hormona de crescimento (5). A medição precisa e sequencial da altura ao longo do tempo, registada num gráfico de crescimento, é fundamental para a deteção de alterações no crescimento. Para além da altura absoluta, outro indicador útil na avaliação da baixa estatura é a velocidade de crescimento. Não existe nenhum método preciso para estimar o potencial de altura, mas um método prático é o cálculo da estatura-alvo (3,6), que é feito pela soma da altura do pai e da mãe, somando ou subtraindo 13 cm, consoante se trate, respetivamente, de uma criança do sexo masculino ou feminino, e dividindo por dois. Para rapazes e raparigas, a estatura-alvo mais ou menos 8,5 cm representam, respetivamente, o P97 ou P3 para a estatura adulta. A idade óssea, determinada pela radiografia da mão e punho esquerdos, como medida da maturidade do esqueleto, é também útil. No entanto, uma idade óssea inferior à idade cronológica (definida como idade óssea inferior a 2 desvios-padrão em relação à idade cronológica) está associada a muitas causas diferentes de baixa estatura (7).

Perante o diagnóstico de baixa estatura é necessário determinar quais os adolescentes que requerem uma avaliação extensa e imediata, ou uma monitorização mais conservadora, e posteriormente os que necessitam de referenciação e/ou abordagem específicas. Esta decisão é baseada na história clínica, no potencial de crescimento genético, em testes laboratoriais e no grau de deficiência do crescimento observado, o que irá permitir orientar a investigação subsequente ou excluir causas patológicas para a baixa estatura.

Os autores apresentam dois casos de baixa estatura cujo estudo revelou uma etiologia patológica subjacente.

## **Relato de casos**

### **Caso 1:**

Adolescente do sexo feminino, de 12 anos e 6 meses de idade, referenciada à Consulta de Medicina do Adolescente por má progressão estato-ponderal com agravamento no último ano, com hipótese diagnóstica de perturbação do comportamento alimentar. Apresentava um crescimento estatural no P25 até aos 9 anos, com posterior cruzamento de percentis até abaixo do P3. A velocidade de crescimento nos três anos anteriores era de 4,01 cm/ano. Sem sintomas associados. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes, ainda não tinha menarca, apresentava

bom rendimento escolar, sem prática de exercício físico compensatório. Em relação aos antecedentes familiares, o pai era obeso e tinha asma. A mãe tinha psoríase. Calculada a partir da estatura dos pais, a estatura alvo desta adolescente era de 160 (+/- 8,5) cm. Tinha um irmão com 7 anos, saudável.

Ao exame objetivo constatou-se um Tanner M1P1. Apresentava displasia ungueal, afastamento intermamilar e desvio cubital. Os parâmetros antropométricos eram os seguintes: Peso 28,15 Kg (<P5), Estatura: 140,7 cm (<P3) com Índice de massa corporal (IMC) de 14.21 Kg/m<sup>2</sup> (<P5).

Foram identificados os seguintes problemas: 1 - Cruzamento de Percentis; 2 - Baixa velocidade de crescimento; 3 - Alterações dismórficas.

As hipóteses diagnósticas levantadas foram baixa estatura de causa genética ou endocrinológica ou atraso constitucional do crescimento. Perante estas hipóteses iniciou investigação etiológica, nomeadamente hemograma, velocidade de sedimentação, bioquímica, T4 livre e TSH, que não revelaram alterações. O anticorpo Anti-transglutaminase tecidular e IgA total foram normais. Idade óssea foi igual à idade cronológica. IGF 1 e IGF-BP3 normais. Realizou cariótipo, que mostrou alterações: mos 47, XX, +mar/46, XX. Perante esta alteração no cariótipo, foi encaminhada para consulta de Genética e Endocrinologia pediátricas.

## Caso 2:

Adolescente do sexo feminino, de 13 anos e 9 meses, referenciada à consulta de Medicina do Adolescente por baixa estatura e alterações da marcha. Apresentava um crescimento regular no P5 de estatura até aos 6 anos de idade, quando iniciou desaceleração do crescimento, verificando-se que a estatura se encontrava abaixo do P3 desde então. A velocidade de crescimento nos 4 anos anteriores era de 3.03 cm/ano. Sem outros sintomas.

Quanto aos antecedentes pessoais destacava-se escoliose lombar sinistro-convexa; dismetria dos membros inferiores; e pés planos bilaterais. Ainda não tinha menarca e apresentava um rendimento escolar razoável. Quanto aos antecedentes familiares, o pai era saudável. A mãe tinha hipotireoidismo, medicada com levotiroxina, e era obesa. A sua estatura-alvo para a idade adulta era 154 (+/- 8,5) cm (P 5).

Ao exame objetivo observou-se um Tanner M1P1. Apresentava afastamento mamilar, implantação baixa do cabelo, displasia ungueal e escoliose lombar sinistro-convexa. O peso era 33 Kg (<P5), estatura 130 cm (<P3) e IMC 19,5 Kg/m<sup>2</sup> (P50). Perante estes dados, destacavam-se os seguintes problemas: 1 - Baixa velocidade de crescimento; 2 - Cruzamento de Percentis; 3 - Alterações dismórficas; 4 - Atraso pubertário; 5 - Escoliose.

As hipóteses diagnósticas colocadas foram baixa estatura de causas genética ou endocrinológica. Assim, efetuou hemograma, velocidade de sedimentação, bioquímica, T4 livre, TSH e anticorpos anti-tiroideus, que não revelaram alterações. O anticorpo Anti-transglutaminase tecidular e IgA foram normais. Idade óssea era igual à idade cronológica. IGF 1 e IGF-BP3 sem alterações. Realizou cariótipo, que mostrou a seguinte alteração: mos46,X,idic(X)(p22.2)/45,X.

Foi possível chegar ao diagnóstico de Síndrome de Turner em mosaico, tendo sido encaminhada para consulta de Genética e Endocrinologia pediátrica, estando actualmente sob terapêutica com Hormona de crescimento.

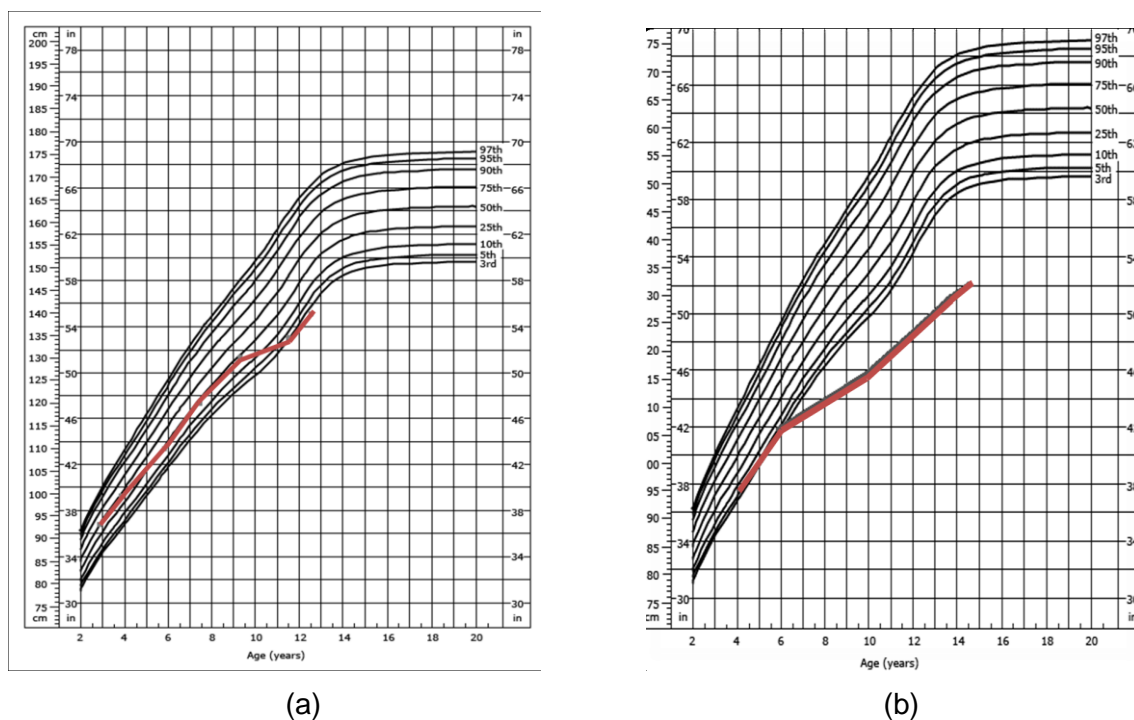


Figura 1 – Gráficos da estatura ao longo do tempo do caso 1 (a) e caso 2 (b).

## Discussão

Nos dois casos foi posta a hipótese de causa patológica para a baixa estatura das adolescentes. A existência de uma velocidade de crescimento muito inferior à esperada para a faixa etária, a presença de dismorfismos ao exame objetivo, e o atraso pubertário que se observou no segundo caso (ausência de telarca aos 13 A), eram sugestivos de uma etiologia patológica e condicionavam como pouco provável a hipótese de baixa estatura idiopática (8,9).

A investigação efetuada permitiu identificar alterações no cariótipo que poderão explicar a baixa estatura. No primeiro caso exposto, não é possível afirmar que essa alteração explique a baixa estatura, pois não é possível prever qual a distribuição daquele cromossoma marcador noutros tecidos nem o seu impacto a nível fenotípico. A adolescente foi referenciada à consulta de genética de forma a orientar a investigação subsequente. No segundo caso existe uma alteração cromossómica que está descrita e que determina o Síndrome de Turner (neste caso em mosaico) (10,11).

O tratamento com Hormona de crescimento humana recombinante (r-hGH) aumenta o crescimento nas raparigas com Síndrome de Turner, com um ganho final na altura de cerca de 6 cm (10). Os fatores que se relacionam com a altura adulta são a idade de início do tratamento, sendo que quanto mais precoce, mais eficaz; e a duração do tratamento (um tratamento mais longo está relacionado com melhores resultados), o que sublinha a importância de um tratamento precoce neste grupo (13). Por outro lado, o tratamento com r-hGH noutras causas de baixa estatura, nomeadamente na baixa estatura idiopática ou noutras causas genéticas, permanece controverso, pois não mostrou melhorar a qualidade de vida ou rendimento escolar destes jovens (14).

Os sinais de alarme para uma possível causa genética que esteja na base da baixa estatura são a presença de dismorfismos, a baixa estatura desproporcional, a existência de atraso pubertário e/ou dificuldades escolares (3,6). Apesar das alterações genéticas serem uma causa rara de baixa estatura, o cariótipo deve fazer parte da investigação preliminar no sexo feminino. Nestes casos, a sua realização possibilitou um diagnóstico preciso, foi importante para orientar o tratamento médico e planear o aconselhamento às adolescentes e suas famílias.

## **Referências**

- 1 - Lee J, Danielle A, Coleman S, Niko, Corwyn R, Bradley R, Sandberg D, Lumeng J (2009) Short Stature in a Population-Based Cohort: Social, Emotional, and Behavioral Functioning, *Pediatrics*. 124: 3
- 2 - Wyatt D, Parker K, Kemp S, Chiang J, Davis D (2010) The Evaluation and Follow up of Children Referred to Pediatric Endocrinologists for Short Stature, *Int J Pediatric Endocrinol*
- 3 - Seaver L, Irons M (2009) ACMG practice guideline: Genetic evaluation of short stature, *Genetics IN Medicine*. 11: 6
- 4 - Deodati A, Cianfarani S (2011) Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review, *BMJ*; 342:c7157

- 5 - A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. Karlberg J. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;350:70.
- 6 - Nwosu B, M D, Lee M (2008) Evaluation of Short and Tall Stature in Children, *Am Fam Physician.* 78: 5
- 7 - Topor L, Feldman R, Bauchner H, Cohen L (2010) Variation in Methods of Predicting Adult Height for Children With Idiopathic Short Stature, *Pediatrics.* 126: 5
- 8 - Carrascosa A, Longás A, Bouthelier R, Siguero J, Arias M, Yturriaga R (2011) Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día, *An Pediatr (Barc).* 75(3):204.e1—204.e11
- 9 - Rosenbloom A. (2009) Idiopathic Short Stature: Conundrums of Definition and Treatment, *Int J Pediatric Endocrinol*, ID 470378, 5
- 10 - Bondy C (2007) Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group, *J Clin Endocrinol Metab.* 92(1):10–25
- 11 - Laranjeira C, Cardoso H, Borges T (2010) *Síndrome de Turner, Acta Pediatr Port.* 41(1):38-43
- 12 – Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, Kerdanet M, Limoni C, Carel J-C, Chaussain J-L (2011) Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome, *Eur J Endocrinol*, 164: 891–897
- 13 - Soriano-Guillen L et al. (2005) Adult Height and Pubertal Growth in Turner Syndrome after Treatment with Recombinant Growth Hormone, *J Clin Endocrinol Metab*, September 2005, 90(9):5197–5204
- 14 – Taback S, Van Vliet G (2011) Health-related quality of life of young adults with Turner syndrome following a long-term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone, *BMC Pediatrics*, 11:49