

Trabalhos Científicos

Título: A Importância Do Diagnóstico Molecular Em Pacientes Com Baixa Estatura Idiopática Na Tomada De Decisão Terapêutica – Relato De Caso

Autores: CAROLINA ÁVILA SANTANA (HOSPITAL SANTA CASA DE BELO HORIZONTE), NATHALIA LIBERATOSCIOLI MENEZES ANDRADE (UNIVERSIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GENÉTICA), LAURANA DE POLLI CELLIN (UNIVERSIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GENÉTICA), ANGÉLICA MARIA FRANÇA PAIVA TIBÚRCIO (HOSPITAL SANTA CASA DE BELO HORIZONTE), ALEXANDER AUGUSTO DE LIMA JORGE (UNIVERSIDADE DE ENDOCRINOLOGIA GENÉTICA), NATHÁLIA LISBOA ROSA ALMEIDA GOMES (HOSPITAL SANTA CASA DE BELO HORIZONTE)

Resumo: As técnicas de avaliação molecular por sequenciamento paralelo em larga escala (SPLE) têm se tornado ferramenta potencial para estabelecer a etiologia da baixa estatura idiopática (BEI). Caso índice do sexo masculino, 12 anos de idade, nascido a termo, adequado para idade gestacional, veio para avaliação de baixa estatura importante (-3.08 DP), proporcional, sem déficits do desenvolvimento ou de aprendizado, não sendo identificados dismorfismos ou malformações congênitas. Estadiamento puberal na primeira avaliação G1P1, com idade óssea de 10 anos. Sua mãe apresenta baixa estatura proporcional, 136cm (-4.45 DP). Exames laboratoriais gerais para avaliação da etiologia da baixa estatura foram normais. Submetemos o caso índice à avaliação molecular por SPLE por painel de genes (n=99 genes) relacionado à baixa estatura. Foi identificada a deleção completa do gene SHOX, de herança materna, associada à variante p.Tyr371His no CBL, de novo, ambas classificadas como provavelmente patogênicas e uma variante de significado indeterminado (VUS), p.Ser641Leu no NPR2, de herança materna. Foi optado em conjunto com o paciente e familiares pela não realização da terapia com hormônio do crescimento recombinante (rhGH). Sua estatura final foi de 153,5 cm (DP - 3,01). Variantes no gene SHOX (SHOX-D) são causa de baixa estatura com espectro fenotípico variando desde o quadro completo da síndrome de Leri-Weill, à baixa estatura com achados auxológicos e radiológicos sutis e à BEI, como no caso apresentado. SHOX-D são a causa monogênica mais frequente de BEI, correspondendo de 2-15% dos casos. Até o momento, não há correlação genótipo-fenótipo. As diretrizes apoiam a terapia com rhGH em crianças com SHOX-D, e dados de vida real confirmam a sua eficácia e segurança. A média de estatura final em crianças sem este tratamento é de -2.2DP, e cerca de 40% das crianças tratadas chega próximo a uma estatura final adequada. Contudo, o SPLE também identificou uma variante no gene CBL, da via RAS-MAPK. Variantes neste gene são causa infrequente de síndrome de Noonan (<1%), sendo a presente variante previamente associada à ocorrência de leucemia mielomonocítica juvenil em pacientes com e sem fenótipo similar a Noonan. Assim, o uso do rhGH foi contraindicado. Variantes patogênicas em heterozigose no gene NPR2 são responsáveis por BEI, podendo estar associadas a sinais discretos de displasia óssea, e a resposta terapêutica com rhGH é variável, embora com dados promissores. No caso em questão, a variante neste gene foi classificada como VUS, sendo necessários estudos adicionais que comprovem sua patogenicidade, a fim de indicar uma possível herança digênica. O SPLE permite a identificação de uma ou mais etiologias moleculares para a BEI e potencialmente auxilia na decisão terapêutica, fornece informações prognósticas e facilita a vigilância de outras condições associadas, contribuindo para o manejo individualizado.