

Síndrome de Léri-Weill – da deformidade de Madelung ao diagnóstico genético

Léri-Weill dyschondrosteosis – from the Madelung deformity to the genetic diagnosis

Filipa Neiva¹, Sofia Martins², Cíntia Castro-Correia³, Carla Costa³, Miguel Leão⁴, Manuel Fontoura⁵

¹Interna de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga

²Assistente Hospital de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga

³Assistente Hospital de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de S. João

⁴Assistente Hospital de Genética, Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁵Professor Doutor, Chefe de Serviço de Pediatria, Serviço Pediatria – endocrinologia pediátrica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência: Filipa Neiva › Rua Dr. José Maria Brandão, n.º 30, 3.º esquerdo › 4710-504 BRAGA › afneiva@gmail.com

RESUMO

A baixa estatura afecta aproximadamente 2% das crianças e representa um dos motivos mais frequentes da consulta de endocrinologia pediátrica.

A heterogeneidade genética responsável pela baixa estatura sofreu um grande avanço com a descrição do gene *SHOX* (short stature homeobox-containing gene). A proteína codificada, localiza-se exclusivamente no núcleo de algumas células, e está envolvida na regulação do desenvolvimento, diferenciação e organogénese, com uma expressão limitada no espaço e no tempo. A expressão fenotípica é variável, com mais de 50 mutações do gene descritas. Mutações heterozigóticas do gene *SHOX* foram relatadas em casos de Síndrome de Léri-Weill (SLW).

Os autores descrevem o caso clínico de um adolescente enviado à consulta por baixa estatura. O estudo hormonal efectuado e a pesquisa de mutações para o gene *FGFR3* foram negativos. O aparecimento da deformidade de Madelung em radiografia dos membros superiores levou ao pedido do estudo molecular do gene *SHOX*. Foi detectado um padrão anómalo na região PAR1 com deleção dos exões 1-5 do gene confirmando-se a hipótese clínica de SLW. O estudo do gene *SHOX* deve ser considerado em alguns casos no estudo da baixa estatura.

PALAVRAS-CHAVE

Baixa estatura; gene *SHOX*; Síndrome de Léri-Weill.

ABSTRACT

Short stature affects approximately 2% of children, representing one of the most frequent disorders attending at endocrine pediatric consult.

The genetic heterogeneity responsible for the short stature suffered a significant advance with the description of the *SHOX* gene (short stature homeobox-containing gene). This gene encodes a nuclear protein involved in the development, differentiation and organogenesis with an expression limited in time and space. Phenotypic expression is variable, with more than 50 mutations described. Heterozygous *SHOX* mutations were shown to cause Léri-Weill dyschondrosteosis (LWD). The authors report the clinical case of a male teenager seeking our consult for short stature. The hormonal study and mutational analysis of the *FGFR3* gene were negative. Molecular study for

SHOX gene was undertaken after observation of Madelung deformity in the arm radiograph. An abnormality in the PAR1 region with deletion of exons 1-5 in SHOX gene confirmed the LWD diagnosis. Studying the SHOX gene should be considered in certain cases in the workup of short stature.

KEYWORDS

Short stature, SHOX gene; Léri-Weill dyschondrosteosis.

INTRODUÇÃO

O crescimento estatural é determinado por factores ambientais, hormonais e genéticos¹. A baixa estatura afecta aproximadamente 2% das crianças, representando um dos motivos mais frequentes da consulta de endocrinologia pediátrica^{2,3}.

A primeira descrição de baixa estatura por encurtamento mesomélico (antebraço e perna) foi efectuada em 1929 por Leri Weill⁴. Desde essa data outras entidades com encurtamento predominante do referido segmento têm sido descritas. O Síndrome de Leri-Weill (SLW) é uma delas e afecta as quatro extremidades. É um síndrome displásico de hereditariedade dominante e as suas características clínicas são: encurtamento mesomélico, cubitus valgus, subluxação cubital distal, fusão prematura das epífises, metacarpos e metatarsos curtos. Uma característica clínica e radiológica é o encurvamento do rádio e a deformidade de Madelung (desvio externo e dorsal do rádio, com subluxação do cúbito distal) que se torna evidente na maioria dos casos durante a adolescência e é mais frequente nas mulheres⁵.

A heterogeneidade genética responsável pela baixa estatura sofreu um grande avanço com a descrição em 1997 (Rao *et al* e Ellison *et al*) do gene *SHOX* (short stature homeobox-containing gene)^{1,2,3,5}. Este gene está localizado na região pseudoautosómica dos cromossomas X e Y, é composto por 6 exões e codifica um factor de transcrição de 293 e 225 aminoácidos (*SHOXa* e *SHOXb*, respectivamente)¹. A proteína codificada,

localiza-se exclusivamente no núcleo de algumas células³, e está envolvida na regulação do desenvolvimento, diferenciação e organogénese, com uma expressão limitada no espaço e no tempo⁵. A expressão fenotípica é variável³, com mais de 50 mutações do gene descritas (www.shox.uni-hd.de)⁶. Dados iniciais sugerem envolvimento da haploinsuficiência do gene na etiologia da baixa estatura idiopática (OMIM 604271) e baixa estatura no Síndrome de Turner, enquanto que a perda homozigótica do gene foi relacionada com a displasia mesomélica de Langer (OMIM 249700). Mutações heterozigóticas do gene *SHOX* foram relatadas em casos de SLW (OMIM 127300). A incidência estimada de mutações no gene *SHOX* está entre 1:2000 – 1:5000 na população geral e entre 1:40 – 1:150 na população com baixa estatura¹. Estão descritas mutações do gene *SHOX* em 55-100% dos indivíduos com SLW, a maioria com deleções completas do gene⁷.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo masculino, enviado à consulta de Endocrinologia Pediátrica aos 12 anos por baixa estatura. Filho único de pais não consanguíneos. Antecedentes familiares de acidente vascular cerebral da mãe que na data da primeira consulta tinha 39 anos (altura 160 cm), e de baixa estatura na família do pai, nomeadamente o pai (na data da consulta 46 anos, altura 160 cm) e o avô paterno com baixa estatura e encurtamento dos membros inferiores.

Fruto de uma gestação vigiada, sem intercorrências. Nasceu por parto eutócico de termo, com asfixia perinatal, necessitando de reanimação após o nascimento (Apgar 2/5/7). Apresentava ao nascimento um peso de 3380 g (Percentil (P) 50), comprimento 49 cm (P10) e perímetro cefálico 35 cm (P50). O crescimento ponderal evoluiu no P75 e o estatural no P10.

Na primeira consulta, aos 12 anos, tinha uma estatura de 142,2 cm (P3-10), um peso de 48 kg (P50-75) e perímetro cefálico de 53 cm (P50). Ao exame objectivo apresentava fácies incaracterística, sem dismorfias, com encurtamento mesomélico dos membros superiores e inferiores. Sem outras alterações relevantes ao exame objectivo. A velocidade de crescimento (VC) no último ano tinha sido de 5,3 cm/ano (P50). Com uma idade de maturação óssea de 12 anos, um volume testicular de 8 ml bilateralmente, e pêlo púbico no estágio 3 (Tanner). A estatura alvo calculada a partir das alturas dos pais [Estatura do pai + (estatura da mãe + 13) / 2±6,5] foi de 166,5 cm (com uma variação entre mais ou menos 6,5 cm). Efectuou estudo hormonal (T4 livre, TSH, 17-hidroxiprogesterona, LH, FSH) que estava normal. A hipótese de se tratar de uma baixa estatura familiar foi considerada e o adolescente manteve seguimento na consulta.

Repetiu estudo analítico cerca de 12 meses depois, apresentando IGF1 500 ng/ml (valor referência 152-540 ng/ml); IGFBP3 5,8 mg/l (valor referência 2,1-6,2 mg/l), LH, FSH e testosterona em níveis concordantes com o estágio Tanner apresentado. A velocidade de crescimento nos últimos 12 meses tinha sido 6,2 cm/ano (P<3). Aos 15 anos e 2 meses, com envergadura de 84 cm e segmento inferior com 70 cm (relação segmento superior/inferior = 1,2) por suspeita de hipocondroplasia foram pedidas as mutações mais frequentes do gene *FGFR3*. Nenhuma das mutações (Asn540Lys; Asn540Thr, Asn540Ser, Ile538Val, Lys650Asn, Lys650Met, Lys650Gln) foi encontrada no referido gene. Realizou radiografia do esque-

leto: diminuição do comprimento dos ossos longos dos membros inferiores e superiores, apresentando deformidade de Madelung (fig. 1). Por este motivo foi pedido estudo molecular do gene *SHOX* realizado em laboratório comercial (GENDIA, Antuérpia, Bélgica) (www.gendia.net). No estudo foi detectado um padrão anómalo com deleção heterozigótica dos exões 1 a 5 do gene *SHOX* e na região vizinha *PAR1*. A deleção desta extensão é considerada patogénica de acordo com os critérios da MutaDATABASE (www.MutaDATABASE.org) e assim foi confirmado o diagnóstico de síndrome de Leri-Weill (SLW).

Actualmente com 17 anos, altura 157 cm e peso 60 kg, Tanner 5, relação segmento superior/inferior 1,76. Foi orientado para consulta de Genética Médica para estudo dos pais e aconselhamento genético.

FIGURA 1: Deformidade de Madelung.



COMENTÁRIOS

O diagnóstico de SLW é fundamentalmente clínico e radiológico. Está confirmado que o gene *SHOX* é a principal causa do SLW, porém não se pode excluir a influência de outros genes. Assim, a presença de alterações específicas do gene *SHOX* confirmam o diagnóstico, mas a sua ausência não o exclui⁵. A baixa estatura ocorre nos primeiros anos de vida e geralmente o crescimento pubertário é pouco ou nada afectado⁷. Em geral, deve suspeitar-se de uma alteração no gene *SHOX* nos pacientes com: a) baixa estatura “idiopática”, especialmente

se estatura abaixo da estatura-alvo familiar, b) “baixa estatura familiar” especialmente se predominante no sexo feminino e, c) crescimento desproporcional dos antebraços e pernas¹.

A mutação do gene *SHOX* pode, como descrito anteriormente, dar origem a múltiplos fenótipos mesmo dentro da mesma família¹. O fenótipo está dependente da deficiência do produto génico funcional e não do tipo de mutação génica⁵. A deformidade de Madelung pode não ser evidente até à adolescência sobretudo no sexo masculino, e é geralmente precedida por sinais radiológicos¹, com aconteceu no caso clínico descrito. Foram utilizados para o cálculo dos percentis, os gráficos de crescimento (altura, peso, perímetro cefálico e velocidade de crescimento) de Tanner e Whitehouse^{7,8}, uma vez que são estes os utilizados na consulta de endocrinologia pediátrica do hospital. Estes gráficos apresentam a vantagem de contemplarem as variações ocorridas no crescimento durante a puberdade e incluem o P3 que corresponde a - 2 desvios padrão⁹.

A altura alcançada pelo adolescente está ligeiramente abaixo da estatura alvo prevista (166,5 com variação de mais ou menos 6,5 cm), mas de acordo com estatura média alcançada pelos doentes com SLW (155 cm, no sexo masculino¹). Apesar de ainda não ter sido efectuado o estudo genético aos progenitores, o facto de o pai e avô paterno apresentarem baixa estatura e membros curtos aponta para uma possível transmissão paterna do gene mutado. Dados recentes demonstram que a maioria dos alelos *SHOX* mutados nos casos esporádicos são transmitidos pelo pai, este fenómeno foi também observado em estudo prévio sobre mutações *SHOX* em pacientes com baixa estatura inexplicada⁷. O efeito da hormona de crescimento neste síndrome é variável e são necessários mais estudos que apoiem ou revoguem a sua utilização⁷. Outras actuações possíveis são a cirurgia com correcção da angulação rádio-cárpica,

alargamento ósseo em caso de dor, transtorno funcional ou hipocrescimento patológico⁵. Neste caso não se preconizou qualquer tipo de tratamento.

Por se tratar de um síndrome de transmissão dominante, o aconselhamento genético é importante. O estudo dos pais deve ser efectuado para avaliar se esta variação é herdada ou *de novo*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Kanavakis E. Short stature and dysmorphology associated with defects in the SHOX gene. *Hormones (Athens)*. 2006;5(2):107-18.
2. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, *et al*. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet*. 2007;44(5):306-13.
3. Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, Niesler B, Burnett M, Rappold GA. The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. *Hum Mol Genet*. 2001;10(26):3083-91.
4. Leri A, Weill J. Une affection congénitale et symétrique du développement osseuse: la dyschondrosteose. *Bull Soc Med Hop*. 1929;53:1491-4.
5. Llano-Rivas I, Fernández-Toral J, Navarro-Vera I. Discondrosteosis de Leri-Weill. Mutación en gen SHOX y expresividad variable. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(6):405-8.
6. Niesler B, Fischer C, Rappold GA. The human SHOX mutation database. *Hum Mutat*. 2002;20(5):338-41.
7. Binder G, Renz A, Martinez A, *et al*. SHOX Haploinsufficiency and Leri-Weill Dyschondrosteosis: Prevalence and Growth Failure in Relation to Mutation, Sex, and Degree of Wrist Deformity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4403-8.
8. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. Part II. *Arch Dis Child*. 1966;41(220):613-35.
9. Wright CM, Booth IW, Buckler JM, *et al*. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002;86(1):11-4.