

Mais mutações associadas à baixa estatura

Testes de DNA elucidam origem de 15% dos casos de déficit de crescimento sem causa conhecida em crianças

Rafael Garcia

Quando detecta déficit de crescimento em uma criança em um grau que possa resultar em problemas de adaptação na vida adulta, o pediatra inicia um processo de investigação para diagnosticar a razão da baixa estatura. Se não identifica a causa, algo que ocorre na maioria das vezes, o caso é registrado como idiopático. O médico conclui que a baixa estatura do paciente não tem uma razão específica e eventualmente pode encaminhá-lo para tratamento hormonal, em geral baseado no uso de hormônio do crescimento (GH). Estudos recentes que submetem crianças com esse perfil a testes genéticos mais abrangentes, porém, estão conseguindo elucidar a origem de uma parcela significativa de casos que antes eram relegados à incerteza clínica. Em alguns casos, a identificação da causa do problema pode evitar o tratamento desnecessário de crianças para as quais o GH não funciona.

O trabalho feito pela equipe do endocrinologista Alexander Jorge, da Faculdade de Medicina da Universidade

de São Paulo (FM-USP), publicado em junho no *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, é um exemplo de que vale a pena buscar causas genéticas em casos inconclusivos. Jorge e seus colaboradores realizaram testes genéticos em 55 crianças diagnosticadas com baixa estatura idiopática. Elas em geral estão entre os 2% mais baixos de seu sexo e sua faixa etária e, quando o padrão de crescimento se mantém na infância e na adolescência, podem chegar à vida adulta com a altura máxima de 1,60 metro (m), no caso dos homens, e de 1,50 m, no das mulheres. Na maior parte das vezes são crianças saudáveis, embora possam sofrer zombaria e desenvolver traumas emocionais por causa da estatura. Muitas delas recuperam espontaneamente o ritmo normal de crescimento, após uma fase inicial de crescimento reduzido.

Dos 55 participantes da pesquisa, oito tinham baixa estatura porque apresentavam mutações em genes já descritos na literatura científica como importantes para o crescimento. O resultado se somou às evidências fornecidas por um estudo do

final de 2017, coordenado por pesquisadores do Instituto de Genética Humana da Universidade de Erlangen-Nuremberg, da Alemanha, que monitorou 200 casos semelhantes e encontrou explicações genéticas relevantes para 31 deles.

Os dois artigos indicam que o conhecimento genético atual pode explicar 15% dos casos de déficit de crescimento antes considerados sem causas específicas. Chegou-se a esse resultado com a adoção de um teste que procura por mutações em um conjunto (painel) de centenas de genes. O exame custa em torno de R\$ 800 em centros de pesquisa e pode chegar a R\$ 2,5 mil em instituições privadas. “Baixa estatura idiopática é uma descrição clínica e não necessariamente um problema de saúde”, conta Jorge.

O tratamento para crianças com baixa estatura, quando indicado, é a administração de hormônio do crescimento. Geralmente é seguro, mas caro: pode custar mais de R\$ 3 mil por mês e durar ao menos cinco anos. Também exige a aplicação diária de injeções e a taxa de abandono pode alcançar os 20%, porque





Pesquisador mostra área com alterações no genoma de criança com baixa estatura

nem sempre a terapia resulta em um ganho significativo. “Até uma em cada quatro crianças com baixa estatura idiopática não apresenta resposta satisfatória ao uso de hormônio do crescimento”, relata o pesquisador.

MEDICINA PERSONALIZADA

Os testes genéticos, segundo alguns especialistas, podem ajudar a conhecer a causa da baixa estatura e a individualizar o tratamento, evitando, por exemplo, o uso de hormônio do crescimento nos casos de alterações gênicas que sabidamente não respondem ao composto. Também permitem a busca de terapias que atuem especificamente sobre os genes alterados, criando uma oportunidade de melhorar a qualidade de vida de pacientes e de reduzir gastos com exames desnecessários e tratamentos ineficazes.

“Chegou a hora de mudar o paradigma de como abordamos o diagnóstico da baixa estatura”, escreveu o endocrinologista Andrew Dauber, do Sistema Nacional de Saúde Infantil dos Estados Unidos, em um artigo publicado em julho, também

em *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, no qual comenta os estudos da USP e dos alemães. “O benefício dos testes genéticos ultrapassa de longe o dos testes hormonais tradicionais nessa população de pacientes [idiopáticos].” Segundo Dauber, isso levanta a questão de quando os testes genéticos devem se tornar a avaliação de primeira linha para crianças com distúrbios de crescimento que não manifestem deficiência hormonal e sejam saudáveis em outros aspectos. Feitos no início da avaliação clínica do paciente, poderiam dispensar exames a que as crianças com baixa estatura são normalmente submetidas, como análises de cariótipo (composição de cromossomos), imagens de ressonância magnética e baterias de testes hormonais.

O trabalho do grupo da USP analisou as sequências de 388 genes associados à baixa estatura. Em algumas das crianças também foi sequenciada toda a parte do genoma que codifica proteínas, o exoma, em busca de mutações ainda desconhecidas que pudessem afetar o crescimento. “É muito difícil associar um gene à

baixa estatura”, comenta a bióloga Bruna Lucheze Freire, que faz doutorado em endocrinologia sob a orientação de Jorge e é uma das autoras do artigo. “No nosso estudo, encontramos genes conhecidos e genes candidatos a apresentar essa associação.” A ideia é subsidiar a decisão de tratar, ou não, com hormônio de crescimento uma criança com baixa estatura.

Os pesquisadores de São Paulo descobriram, por exemplo, que a baixa estatura de um dos pacientes se devia a uma mutação no gene *Acan*, causador de um problema na cartilagem de crescimento que costuma ser revertido com doses de GH. Outro caso estava associado a uma mutação no gene *PTPN11* que provoca a síndrome de Noonan, que pode causar alterações (dismorfismos) na face e problemas cardíacos, além da baixa estatura. Essa mutação, porém, não responde bem ao tratamento hormonal. Um diagnóstico genético precoce poderia ter apressado a decisão de tratar, com doses de hormônio do crescimento, o primeiro caso e evitado o procedimento no segundo paciente.

Outra constatação do trabalho é que muitos dos genes implicados em casos outrora tidos como idiopáticos estão relacionados à cartilagem de crescimento, localizada nas extremidades de ossos de crianças e adolescentes. Conhecer como esses genes regulam o desenvolvimento dessas cartilagens pode ajudar na identificação de compostos que ajudem a tratar a origem do déficit de crescimento. “Uma medicação que age diretamente na cartilagem de crescimento passou pelos testes clínicos iniciais e deve chegar ao mercado em breve”, comenta Jorge. “Há uma chance boa de ela ter efeito na estatura de pacientes com mutações em genes associados à cartilagem de crescimento, como o *Acan*.” ■

Projeto

Novas abordagens e metodologias na investigação genético-molecular dos distúrbios de crescimento e desenvolvimento puberal (nº 13/03236-5); Modalidade Projeto Temático; Pesquisador responsável Alexander Augusto de Lima Jorge (USP); Investimento R\$ 3.358.799,81.

Artigos científicos

FREIRE, B. L. *et al.* Multigene sequencing analysis of children born small for gestational age with isolated short stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. v. 104, n. 6, p. 2023-30. jun. 2019.

DAUBER, A. Genetic testing for the child with short stature – Gas the time come to change our diagnostic paradigm? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. v. 104, n. 7, p. 2766-9. jul. 2019.