

Painel genético é mais um recurso para o diagnóstico etiológico de casos selecionados de **baixa estatura**

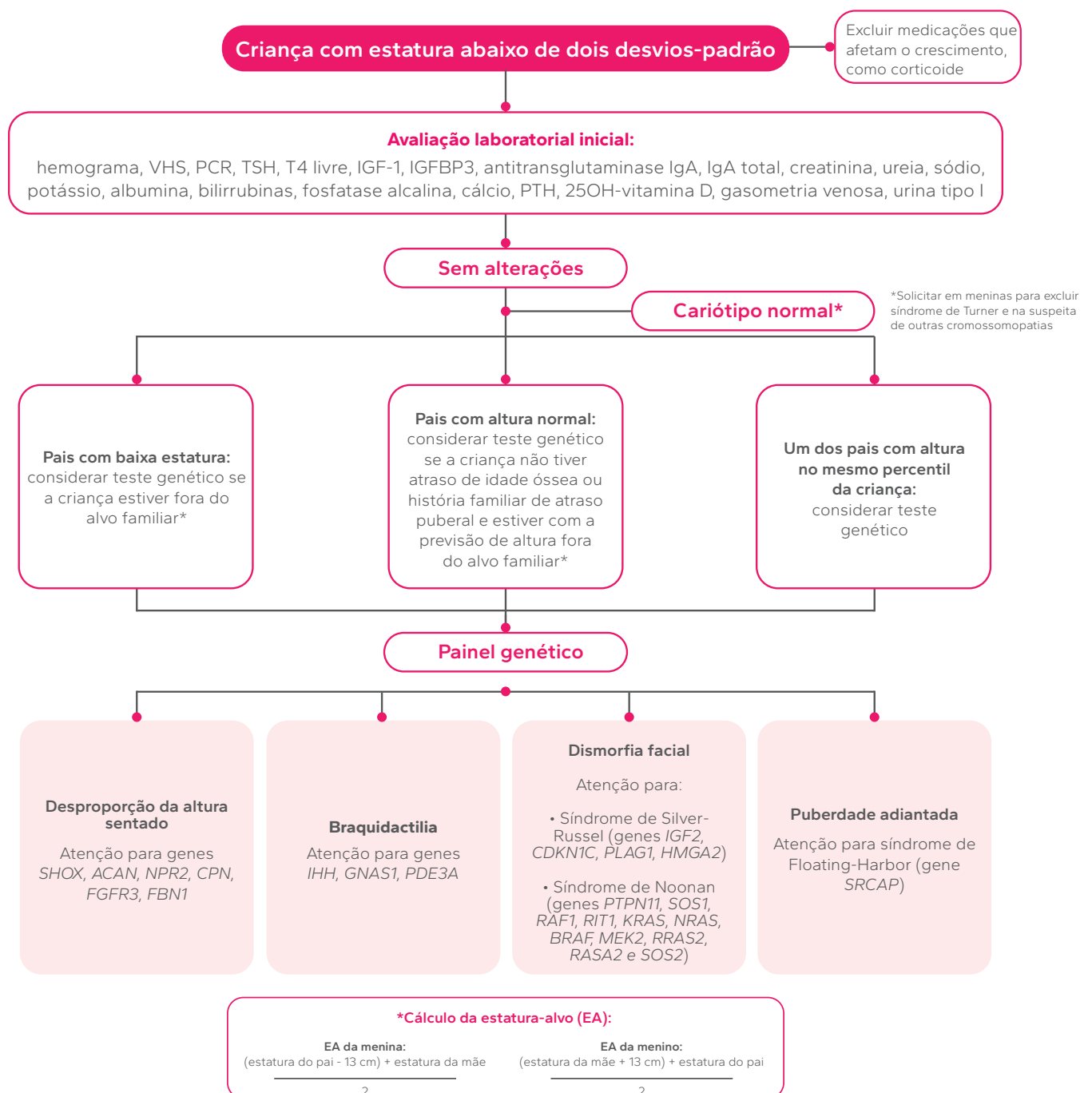
O crescimento linear na infância é um processo bastante complexo, regulado e influenciado pelas condições pré-natais e por fatores genéticos, hormonais, nutricionais e ambientais.

Define-se baixa estatura (BE) como a medida da estatura abaixo de dois ou mais desvios-padrão ou abaixo do percentil 2,5% da média para idade, sexo e grupo populacional, comparação que pode ser obtida em diversas curvas populacionais. O quadro está entre as queixas mais frequentes na Endocrinologia Pediátrica.

A BE pode ocorrer de forma não patológica em crianças que seguem o padrão familiar ou em



crianças com atraso puberal, situação em que se resolve espontaneamente. Ademais, algumas causas da condição podem ser identificadas pela história, exame físico e testes laboratoriais convencionais, a exemplo do hipotireoidismo, da doença celíaca e da deficiência do hormônio de crescimento. Contudo, para uma grande parcela de crianças com BE, a etiologia não fica esclarecida na investigação inicial (veja fluxograma proposto na figura abaixo).



O papel da genética nas crianças com BE de causa desconhecida

Estudos recentes demonstram que a estatura final do adulto tem importante componente hereditário, sendo influenciada, sobretudo, pela combinação de diversos polimorfismos em genes associados ao crescimento linear. Dessa forma, quando se suspeita de uma etiologia genética para a BE em uma criança, deve-se levar em conta que a maioria dos casos se associa a alterações poligênicas, ou seja, à participação conjunta de múltiplas variantes, cada uma determinando, isoladamente, um pequeno impacto.

Alguns casos, por sua vez, derivam de alterações monogênicas, que vêm tendo um número crescente de genes identificados nos últimos anos. Para esses pacientes, está indicada a pesquisa genética por meio de painéis que analisam simultaneamente múltiplos genes associados à condição ou mesmo por meio do exoma.

Na prática, levantar a suspeita de uma etiologia monogênica nesse contexto constitui tarefa desafiadora, que, no entanto, pode ser mais bem sustentada por uma história familiar e por um heredograma detalhado (veja *fluxograma*). Adicionalmente, algumas características fenotípicas sugerem defeitos genéticos específicos, a exemplo de BE não proporcionada, braquidactilia e dismorfismos faciais, entre outras.

A identificação de uma causa monogênica para a BE permite não somente um diagnóstico molecular preciso, como também o acompanhamento personalizado da criança, a investigação de comorbidades que possam se somar ao quadro, a predição de resposta ao tratamento com hormônio do crescimento e o aconselhamento genético do paciente e da família.

Para contribuir com esses casos, recentemente o Fleury introduziu, em seu portfólio, o painel genético para baixa estatura, que avalia 225 genes relacionados à condição por sequenciamento de nova geração. Adicionalmente, o exame também realiza a pesquisa de variantes patogênicas no gene *SHOX* com as técnicas de Sanger e MLPA.

Vale, por fim, reforçar que a pesquisa de alterações monogênicas não substitui o cariótipo nem os testes baseados em *microarray*, usados nas suspeitas de aneuploidias, como a síndrome de Turner, e de anormalidades cromossômicas estruturais.

Referências

- Zhou E et al. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr*. 2021 Aug 1; 33(4): 458-463.
- Zhao Q et al. Clinical and genetic evaluation of children with short stature of unknown origin. *BMC Med Genomics*. 2023 Aug 21; 16(1): 194.
- Collett-Solberg PF et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2019; 92(1): 1-14.
- Hernandez, Patricia Debora Cavalcanti Tosta. Como solicitar e interpretar exames para baixa estatura. In: Hernandez, Patricia. Algoritmos diagnósticos em Pediatria. Fleury Medicina e Saúde | Fleury Med. 2021. 2ª edição. p12-21.

Ficha técnica

Painel genético para baixa estatura

Método

- Sequenciamento de nova geração (NGS)
- Permite a identificação de variantes de nucleotídeo único (SNV), pequenas inserções e deleções (indel), bem como variações no número de cópias (CNV) que compreendam três ou mais éxons dos genes estudados. A avaliação do gene *SHOX* é realizada por sequenciamento de Sanger e MLPA

Genes analisados

ACAN, ACTB, ACTG1, ADAMTS10, ALMS1, AMMECR1, ANKRD11, ARCN1, ARID1A, ARID1B, ATR, ATRIP, ATRX, B3GAT3, BCS1L, BLM, BMP2, BRAF, BRCA2, BRF1, BRIP1, BTK, CBL, CCDC186, CCDC8, CDC45, CDC6, CDKN1C, CDT1, CENPJ, CEP152, CEP57, CEP63, CHD7, COG4, COL10A1, COL11A1, COL11A2, COL11A1, COL27A1, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COMP, CREBBP, CRIPT, CUL7, DHCR7, DNA2, DOK7, DONSON, DVL1, EP300, EPHX1, ERCC4, ERCC6, ERCC8, EVC, EVC2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBN1, FGD1, FGF8, FGFR1, FGFR3, FN1, FOXP4, GGPS1, GH1, GHR, GHRHR, GHSR, GLI2, GLI3, GNAS, GPR161, H19, HDAC8, HESX1, HMGA2, HRAS, HSPG2, IDUA, IFT172, IGF1, IGF1R, IGF2, IGFALS, IGFBP1, IGFBP3, IHH, INSR, INTS1, INTS8, IRS1, KANSL1, KDM3B, KDM6A, KHD3L, KMT2D, KRAS, LARP7, LFNG, LHX3, LHX4, LIG1, LIG4, LMNA, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MAPK1, MATN3, MCM5, MRAS, MTX2, NBAS, NBN, NF1, NHLRC2, NIPBL, NLRP2, NLRP5, NLRP7, NOTCH2, NPPC, NPR2, NRAS, NSMCE2, OBSL1, ORC1, ORC4, ORC6, OSGER, OTX2, PADI6, PALB2, PAPA2, PAPSS2, PCNT, PDE4D, PIK3R1, PISD, PITX2, PLAG1, PLK4, PNPLA6, POC1A, POP1, POU1F1, PPP1CB, PPP3CA, PRKAR1A, PRMT7, PROKR2, PROP1, PTH1R, PTPN11, PUF60, RAD21, RAD51, RAF1, RALA, RAP1B, RAS, RASA2, RBBP8, RIT1, RNP3, ROR2, RPL10, RPS6KA3, RRAS, RRAS2, RTTN, SAMD9, SETD5, SGMS2, SHOC2, SHOX2, SLX4, SMARCA2, SMARCA4, SMARCA1, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SOS1, SOS2, SOX11, SOX2, SOX3, SOX9, SPRED1, SPRED2, SRCAP, STAT5B, TALDO1, TBCE, TBX19, TBX2, TBX3, THRB, TOP3A, TRIM37, TRMT10A, UBE2T, VPS50 (CCDC132), WNT5A, WRN, XRCC4, ZFP57, ZNF668 e ZPR1.

Amostra

- Sangue periférico (nas unidades Fleury)
- Saliva ou swab de bochecha (via plataforma Fleury Genômica, com envio de kit de coleta ao paciente).



CONSULTORIA MÉDICA

Endocrinologia



Dr. José Viana Lima Junior
jose.viana@grupofleury.com.br



Dra. Maria Izabel Chiamolera
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br



Dr. Pedro Saddi
pedro.saddi@grupofleury.com.br



Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br

Provas Funcionais



Dra. Lia Monte
lia.monte@grupofleury.com.br

Pediatria



Dr. Felinto Maia Neto
felinto.neto@grupofleury.com.br



Dra. Fernanda Picchi Garcia
fernanda.picchi@grupofleury.com.br



Dra. Patricia Debora Cavalcanti Tosta
patricia.tosta@grupofleury.com.br



Conhecimento médico de referência



CENTRAL DE ATENDIMENTO PARA MÉDICOS

Canais exclusivos para agendamentos de urgência e encaixes:



Telefone
(11) 3179-0820



WhatsApp
(11) 3179-0822



@fleurymed