

Acondroplasia

(Mutação FGFR3)

Autossômica Dominante

Fundamentos

- Mutações de ganho de função
- Idade paterna avançada
- Mutação *de novo*

Principais Características Fenotípicas

- Idade de início: pré-natal
- Baixa estatura rizomélica
- Megaencefalia
- Compressão da coluna dorsal

História e Achados Físicos

P.S., uma mulher saudável de 30 anos, estava na 27.ª semana de gestação de seu primeiro filho. Um ultra-som fetal na 26.ª semana de gestação identificou um feto feminino com macrocefalia e rizomelia (encurtamento dos segmentos proximais das extremidades) de todas as extremidades. O marido de P.S. tinha 45 anos de idade e era saudável. Ele tinha três filhos saudáveis de um casamento anterior. Nenhum dos genitores tinha uma história familiar de displasia esquelética, defeitos de nascimento ou distúrbios genéticos. O obstetra explicou aos genitores que seu feto tinha as características da acondroplasia. A menina nasceu após 38 semanas de gestação por cesariana. Ela apresentava as características físicas e radiográficas da acondroplasia, incluindo bossa frontal, megaencefalia, hipoplasia da face média, cifose lombar, extensão limitada do cotovelo, rizomelia, mãos em tridente, braquidactilia e hipotonia. Compatível com suas características físicas, os testes de DNA identificaram uma mutação G1138A no gene de receptor 3 de fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR3*).

Bases

Etiologia da Doença

A acondroplasia, a causa mais comum de nanismo humano, é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações específicas em *FGFR3*; duas mutações, G1138A (\pm 98%) e G1138C (de 1 a 2%), contribuem para mais de 99% dos casos de acondroplasia. A acondroplasia tem uma incidência de 1 em 15 000 a 1 em 40 000 nativos e afeta todas as raças.

Patogenia

O *FGFR3* é um receptor transmembranar de tirosina cinase que liga fatores de crescimento de fibroblasto (FGF). A ligação de FGF ao domínio extracelular de *FGFR3* ativa o domínio intracelular de tirosina cinase do receptor e inicia uma cascata de sinais. No osso endocondral, a ativação do *FGFR3* inibe a proliferação de condrócitos dentro da placa de crescimento e, assim, ajuda a coordenar o crescimento e a diferenciação de condrócitos com o crescimento e a diferenciação das células geradoras ósseas.

As mutações do *FGFR3* associadas à acondroplasia são mutações de "ganho de função" que causam a ativação independente de ligando de *FGFR3*. Tal ativação constitutiva de *FGFR3* inibe impropriamente a proliferação de condrócitos dentro da placa de crescimento e, conseqüentemente, leva ao encurtamento dos ossos longos, bem como a uma diferenciação anormal de outros ossos.

A guanina 1138 no gene *FGFR3* é um dos nucleotídeos mais mutáveis identificados em qualquer gene humano. A mutação deste nucleotídeo contribui com quase 100% da acondroplasia. Mais de 80 a 90% dos pacientes têm uma mutação *de novo*. As mutações *de novo* da guanina 1138 de *FGFR3* ocorrem exclusivamente na linhagem germinativa paterna e aumentam de frequência com o avanço da idade paterna (> 35 anos).

Fenótipo e História Natural

Ao nascimento, os pacientes com acondroplasia apresentam um encurtamento rizomélico dos braços e pernas, um tronco relativamente longo e estreito, uma configuração das mãos em tridente e macrocefalia com hipoplasia da face média e uma testa proeminente. Em geral têm um peso de nascimento ligeiramente menor que o normal, embora em alguns casos dentro da faixa normal inferior. Sua altura diminui progressivamente abaixo do normal à medida que crescem.

Em geral, os pacientes têm inteligência normal, embora a maioria tenha um retardo do desenvolvimento motor. Seu retardo do desenvolvimento motor surge de uma combinação de hipotonia, articulações hiperextensíveis (embora os cotovelos tenham extensão limitada de rotação), dificuldade mecânica de equilibrar a cabeça grande e, menos comumente, estenose do canal espinhal com compressão da coluna espinhal.

O crescimento anormal dos ossos faciais e do crânio resulta em hipoplasia da face média, uma pequena base craniana e um pequeno forame craniano. A hipoplasia da face média causa aglomeração dentária, apnéia obstrutiva e otite média. O estreitamento do forame jugular é tido como aumentando a pressão venosa intracraniana, causando, portanto, hidrocefalia. Em cerca de 10% dos pacientes, o estreitamento do *foramen magnum* em geral causa compressão do tronco cerebral na junção craniocervical e, portanto, um aumento de frequência de hipotonia, quadriparesia, falta de desenvolvimento, apnéia central e morte súbita. De 3% a 7% dos pacientes morrem inesperadamente durante seu primeiro ano de vida devido à compressão do tronco cerebral (apnéia central) ou apnéia obstrutiva. Outras complicações médicas incluem obesidade, estenose espinhal lombar e *genu varum*.

Tratamento

Suspeito com base nas características clínicas, o diagnóstico da acondroplasia em geral é confirmado por achados radiográficos. Os testes de DNA para as mutações *FGFR3* podem ser úteis em casos ambíguos, mas em geral não são necessários para se fazer o diagnóstico.

Durante a vida, a conduta deve focar a antecipação e o tratamento das complicações da acondroplasia. Durante a lactância e início da infância, os pacientes devem ser monitorados quanto à otite média crônica, hidrocefalia, compressão do tronco cerebral e apnéia obstrutiva, tratadas quando necessário. O tratamento dos pacientes com compressão de tronco cerebral pela descompressão de sua junção craniocervical em geral resulta em melhora acentuada da função neurológica. Durante o final da infância e início da vida adulta, os pacientes devem ser monitorados quanto à estenose espinhal sintomática, ao *genu varum* sintomático, à obesidade, às complicações dentárias e à otite média crônica, tratadas quando necessário. O tratamento da estenose espinhal em geral requer a descompressão cirúrgica e a estabilização da espinha. A obesidade é difícil de evitar e controlar e, em geral, complica a conduta da apnéia obstrutiva e os problemas articulares e da espinha.

Tanto a terapia com hormônios de crescimento quanto o alongamento cirúrgico das pernas têm sido realizados como tratamentos para a baixa estatura. Ambas as terapias permanecem controversas.

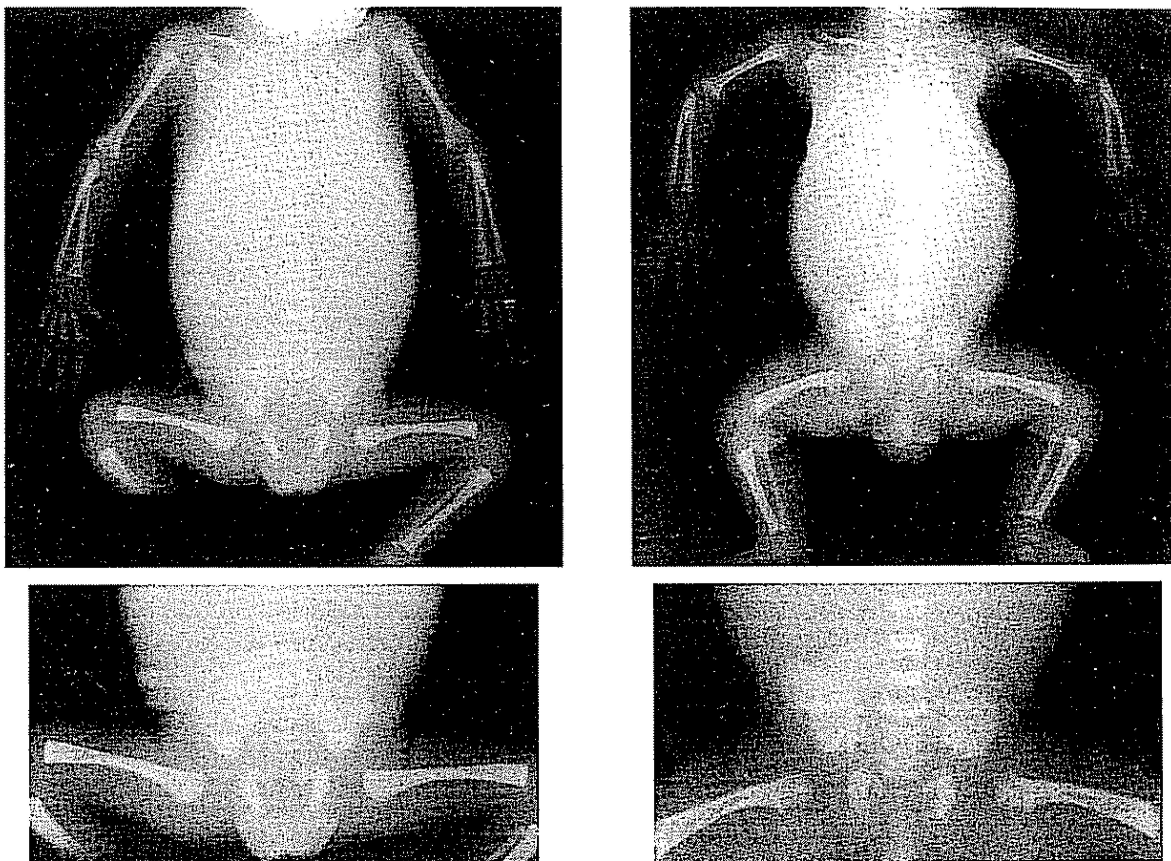


Fig. C.1 Radiografias de um feto normal de 34 semanas (*esquerda*) e um feto de 34 semanas com acondroplasia (*direita*). A comparação das imagens superiores mostra rizomelia e posição em tridente dos dedos no feto com acondroplasia. A comparação das imagens inferiores ilustra o estreitamento caudal da distância interpedicular no feto com acondroplasia *versus* o alargamento interpedicular no feto normal. Além disso, o feto com acondroplasia tem asas ilíacas pequenas, como uma orelha de elefante, e estreitamento da incisura sacrociática (Cortesia de S. Unger, R. S. Lachman e D. L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)

Além do tratamento de seus problemas médicos, os pacientes em geral necessitam de ajuda no que diz respeito ao ajuste social tanto em função dos aspectos psicológicos de sua aparência e baixa estatura quanto em função de suas limitações físicas. Os grupos de apoio em geral ajudam a fornecer interação com pessoas similarmemente afetadas e programas sociais.

Risco de Herança

Para genitores normais com um filho afetado por acondroplasia, o risco de recorrência em sua futura prole é muito baixo, embora seja mais alto que o risco da população geral por causa de um possível mosaïcismo de linhagem germinativa. Para parentescos nos quais um genitor é afetado por acondroplasia, o risco de recorrência em cada criança é de 50%, pois a acondroplasia é um distúrbio autossômico dominante com penetrância completa. Para famílias em que ambos os genitores são afetados, cada filho tem um risco de 50% de ter acondroplasia, um risco de 25% de ter acondroplasia homocigota letal e uma chance de 25% de ter estatura normal.

O diagnóstico pré-natal antes da 20.^a semana de gestação só está disponível por testes moleculares do DNA fetal, embora o diagnóstico possa ser feito tardiamente na gestação pela análise radiográfica do esqueleto fetal. As características da acondroplasia não podem ser detectadas por ultra-som pré-natal antes de 24 semanas de gestação, enquanto a displasia tanatofórica grave pode ser detectada mais cedo (Fig. C.1).

Questões para Discussão em Pequenos Grupos

1. Cite outros distúrbios que aumentam de frequência com o aumento da idade paterna. Que tipos de mutações estão associados a estes distúrbios?
2. Discuta os possíveis motivos pelos quais as mutações de *FGFR3* G1138A e G1138C surgem exclusivamente durante a espermatogênese.
3. A síndrome de Marfan, a doença de Huntington e a acondroplasia surgem todas como um resultado de mutações dominantes de ganho de função. Compare e contraste os mecanismos patológicos destas mutações de ganho de função.
4. Além da acondroplasia, as mutações de ganho de função do *FGFR3* estão associadas à hipocondrodisplasia e à displasia tanatofórica. Explique como a gravidade fenotípica destes três distúrbios está correlacionada com o nível da atividade da tirosina cinase *FGFR3*.

Referências

GeneClinics
<http://www.geneclinics.org/>