

RELAÇÃO ENTRE ACONDROPLASIA E OBESIDADE: SÉRIE DE CASOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM GENÉTICA MÉDICA.

Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros¹, Camila Maria Formiga Dantas², Ítalo Emmanuel Lima Ferreira^{2}, Heloísa Cristina de Angelis Araújo³*

1. Endocrinologista e geneticista. Doutora em Genética Médica pela Université Louis-Pasteur. Docente da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG);
2. Discentes de Medicina da UFCG;
3. Médica pela UFCG. Médica residente de Pediatria do Hospital Pequeno Príncipe.

RESUMO

A acondroplasia é uma doença osteocondrodissplásica congênita, autossômica dominante, que corresponde à causa mais comum de nanismo. Decorre de uma mutação no gene que codifica o receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3), localizado no braço curto do cromossomo 4. A obesidade, frequente nestes pacientes, parece ser de natureza multifatorial e tem associação com as afecções sindrômicas concomitantes, sobretudo as ortopédicas, e com a menor demanda metabólica e nutricional associada à doença de base. A resistência insulínica pode ser um distúrbio sobreposto e, quando presente, aumenta o risco cardiovascular e tem impacto adicional na sua morbimortalidade. Trata-se de estudo observacional, longitudinal, realizado em um centro de referência em Genética Médica, com dados oriundos de uma amostra de seis pacientes. Todos os avaliados eram sedentários e três não faziam qualquer restrição dietética. Este manuscrito busca discutir a relação entre acondroplasia, a displasia óssea mais frequente, e obesidade, a partir da apresentação do estudo de uma série de casos.

Descritores: Acondroplasia; Obesidade; Nanismo; Genética Médica.

THE RELATIONSHIP BETWEEN ACHONDROPLASIA AND OBESITY: CASE SERIES IN A MEDICAL GENETICS REFERENCE CENTER

ABSTRACT

Achondroplasia is an autosomal dominant congenital osteochondrodysplastic disease, which is the most frequent cause of dwarfism. It results from a mutation in the gene encoding the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3), located on the short arm of the 4 chromosome. Obesity, which is very common in these patients, appears to have a varied nature and is associated with comorbidities, especially orthopedic, as well as with the lower metabolic and nutritional requirements associated with the underlying disease. Insulin resistance when present is an additional disorder that increases cardiovascular risk and also has an effect on its morbidity and mortality. This study is observational, longitudinal, and was performed at a reference center in Medical Genetics, with data from a sample of six patients. All of the evaluated subjects did not practice physical activity and three were not on a diet. This manuscript aims to discuss the relationship between achondroplasia, the most common cause of bone dysplasia, and obesity, through the presentation of a series of cases.

Keywords: Achondroplasia; Obesity; Dwarfism; Medical Genetics.

INTRODUÇÃO

A acondroplasia é uma doença osteocondrodisplásica, que corresponde à causa mais frequente de nanismo, com incidência média estimada de 1-2 casos a cada 20.000 nascimentos¹. Tem caráter autossômico dominante e decorre de uma mutação no gene que codifica o receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3), localizado no braço curto do cromossomo 4, que resulta em um efeito inibidor da formação da cartilagem e da ossificação endocondral e promove o subdesenvolvimento do esqueleto apendicular e o estreitamento dos ossos cartilagosos da base do crânio e dos corpos vertebrais¹.

O diagnóstico é eminentemente clínico e caracteriza-se pela identificação de estigmas síndrômicos, como baixa estrutura desproporcionada, encurtamento rizomélico dos membros, hipoplasia mediana da face, com protuberância da fonte,

braquidactilia, dedos fusiformes e dispostos sob a forma de um tridente, além de acentuação da lordose lombar, devido à hiperextensibilidade dos joelhos^{1,2}.

Mais de 50% dos pacientes desenvolvem obesidade em idade precoce, o que aumenta a morbidade associada à lordose lombar, como também a gravidade da síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) e das alterações ortopédicas, a exemplo do geno varo e da hiperlordose^{3,4,5}.

A acantose nigricans (AN) é uma alteração cutânea relativamente comum em pacientes com acondroplasia e foi tradicionalmente atribuída à resistência à insulina. Investigações recentes, contudo, têm apontado que a AN pode ocorrer mesmo em indivíduos normoinsulinêmicos e decorreria, na verdade, de uma disfunção dos melanócitos, também decorrente da mutação FGFR3^{6,7}.

O presente manuscrito busca apresentar uma série de casos de um centro de referência em Genética Médica e discutir a relação entre acondroplasia e obesidade, bem como sua repercussão na morbimortalidade e na qualidade de vida de pacientes com tal diagnóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, predominantemente descritivo, longitudinal, realizado em ambulatório para atendimento exclusivo de pacientes com acondroplasia, do serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), entre os meses de agosto de 2015 e abril de 2016, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, com registro CAAE 43797015.4.0000.5182.

A amostra incluiu pacientes com diagnóstico clínico e radiológico de acondroplasia, identificados por referências numéricas como um (01), dois (02), assim por diante. Eles são oriundos de oito distritos de saúde do município de Campina Grande, que totaliza 101 unidades de atenção básica. Foi realizada busca ativa entre os meses de setembro de 2014 e agosto de 2015, por meio de reuniões e afixação de cartazes informativos sobre o perfil sintômico desta afecção, destinados à equipe e à população atendida nestas unidades. Também foram incluídos pacientes com diagnóstico já estabelecido e que eram acompanhados pelo ambulatório de Genética Médica do HUAC.

A aferição das variáveis antropométricas foi realizada no primeiro atendimento clínico, com balança calibrada e com estadiômetro, por pesquisador único, também responsável pela coleta de dados clínicos. As variáveis analisadas foram peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC).

Para o manejo multidisciplinar e interprofissional destes pacientes, foram utilizadas as recomendações da Academia Americana de Pediatria (AAP)⁸, da Sociedade de Pediatria de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ)⁹ e do livro texto de Genética Médica "Management of Genetic Syndromes"¹⁰.

RESULTADOS

A amostra compreende seis pacientes, sequencialmente identificados como 01, 02, 03, 04, 05 e 06. Os pacientes 05 e 06 pertencem ao sexo feminino. O resultado das aferições realizadas na primeira avaliação foi plotado na curva de peso para idade ajustada para acondroplásicos (figuras 01 e 02) e de IMC (figuras 03 e 04). Os pacientes 01, 02 03 e 04 encontram-se entre os percentis 5 e 25 da curva peso para altura; o paciente 05, por sua vez, localiza-se acima do percentil 95 da curva correspondente para o sexo. A curva de IMC para idade demonstra que os pacientes 01, 02 e 04 estão entre os percentis 5 e 50, enquanto o 03 está entre os percentis 50 e 95. O paciente 05 tangencia o percentil 95 da curva correspondente para o sexo feminino. A paciente 06 tinha 41 anos, razão pela qual os dados oriundos de sua avaliação não foram considerados para a confecção de nenhuma das curvas, pois estas foram originalmente concebidas para pacientes com até 16 anos de idade. À ectoscopia, esta paciente apresentava AN.

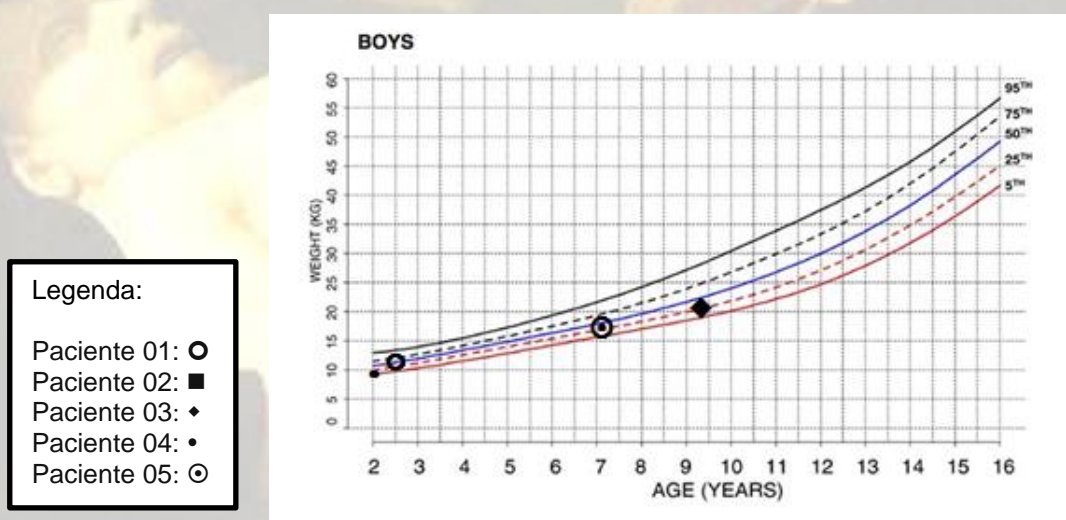


Figura 01. Gráfico peso para idade para pacientes acondroplásicos do sexo masculino⁸.

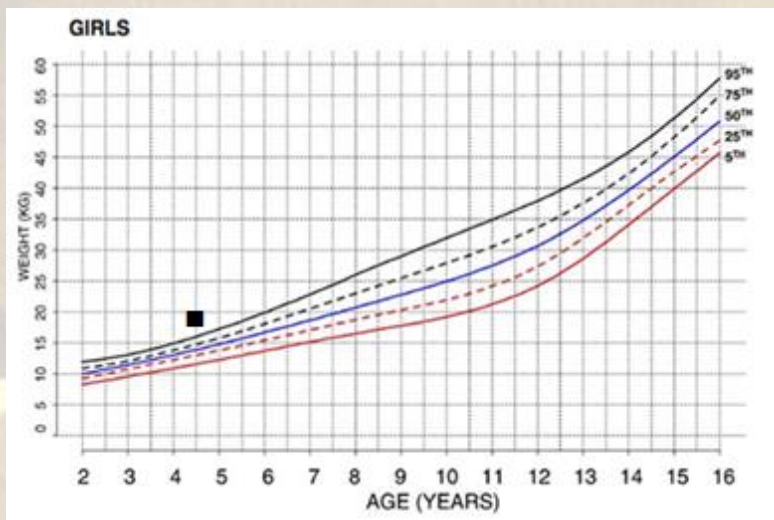


Figura 02. Gráfico peso para idade para paciente acondroplásicos do sexo feminino⁸.

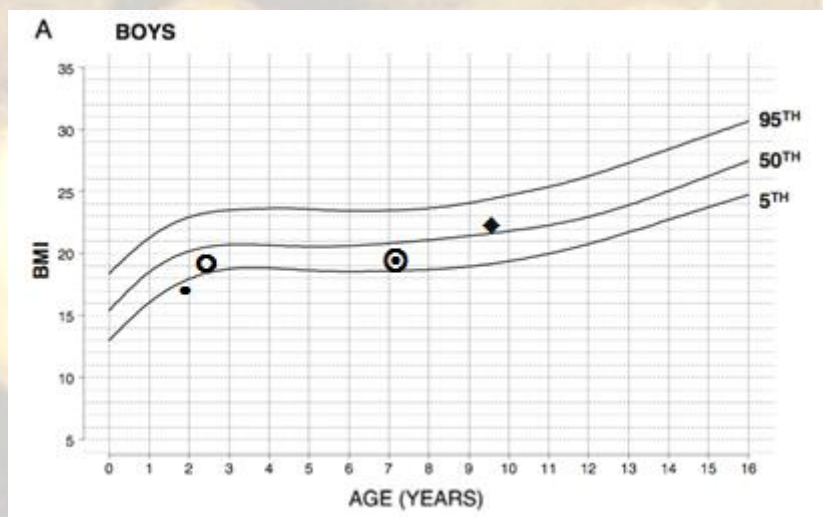


Figura 03. Gráfico IMC para idade para pacientes acondroplásicos do sexo masculino⁸.

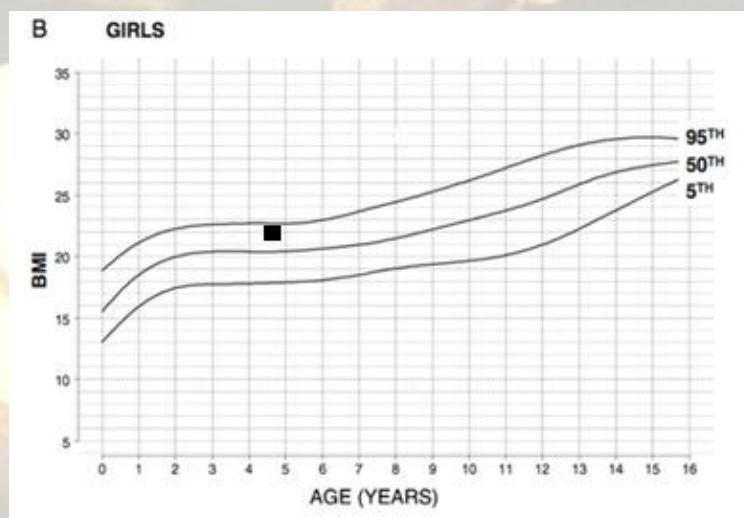


Figura 04. Gráfico IMC para idade para pacientes acondroplásicos do sexo feminino⁸.

Todos os pacientes avaliados afirmaram que a prática de atividade física é de difícil execução. Nenhum dos pacientes recebera, antes do seguimento no ambulatório de Genética Médica do HUAC, qualquer tipo de orientação nutricional. Três (pacientes 01, 03 e 05) relataram que não faziam qualquer tipo de restrição dietética. Todos os componentes da amostra tinham o diagnóstico prévio de SAHOS.

DISCUSSÃO

Devido à relevante desproporção em relação à estatura, é difícil estabelecer uma faixa adequada de peso para acondroplásicos. O IMC e a medida da prega cutânea do tríceps, contudo, podem ser uma alternativa razoável e com relativa precisão. Para interpretação dos dados desta amostra, optou-se pelo cálculo do IMC, variável também utilizada em dois estudos longitudinais da evolução ponderal de quase 550 pacientes de até 16 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia^{11,12}.

Neste estudo, baseado fundamentalmente na análise de variáveis antropométricas e nas primeiras curvas de crescimento que relacionam peso e IMC com idade, apenas um paciente está acima da curva de normalidade para acondroplásicos. Tal resultado pode ser atribuído ao fato de que a amostra é pequena e de que dois dos pacientes possuem idade inferior a dois anos e seis meses^{11,12,13}.

A obesidade, de instalação precoce em mais de 50% dos pacientes⁴, parece ser de natureza multifatorial e está ligada, dentre outros fatores, à existência de afecções sindrômicas concomitantes, sobretudo ortopédicas, que limitam a prática de atividade física, e à menor demanda metabólico-nutricional da doença de base^{4,5}, sem que a isto se associe qualquer tipo de restrição dietética, condição constatada em todos os pacientes desta amostra.

A AN, presente em um dos pacientes, é habitualmente concebida como um marcador periférico de resistência à insulina. Na acondroplasia, e em outras doenças associadas à mutação da complexa via de sinalização FGFR3, ela pode, no entanto, ser expressão clínica de uma disfunção dos melanócitos, posto que, como mostram investigações recentes, pode ocorrer mesmo em indivíduos normoinsulinêmicos^{6,7}. Contudo, a resistência à insulina pode ser um distúrbio

sobreposto à obesidade e, quando presente, está associada ao aumento do risco cardiovascular, com impacto adicional na morbimortalidade¹⁴.

A SAHOS, presente em todos os pacientes deste estudo, pode ser agravada pela obesidade. É um achado comum na acondroplasia e ocorre devido ao estreitamento das vias aéreas pela combinação, em graus variáveis, de hipoplasia mediana da face, de micrognatia, de depressão da ponte nasal e de hipertrofia adenoideana¹¹. A SAHOS também pode aumentar o risco cardiovascular, sobretudo em obesos^{5,15,16}.

Apesar de a morbidade associada à obesidade ser manifesta preponderantemente na vida adulta, suas repercussões deletérias, a exemplo do agravamento de alterações ortopédicas e da SAHOS^{4,5,15}, podem ser identificadas mesmo em pacientes jovens, como sugere a análise desta amostra, a qual, ainda que de pequeno porte, é composta majoritariamente por crianças, nas quais o seu impacto na qualidade de vida pode ser ainda maior⁵.

Orientação nutricional e prática regular de atividade física supervisionadas, ausentes em todos os casos desta amostra, devem ser instituídas precocemente⁵. A recomendação atual é de que estes pacientes permaneçam dentro de até um desvio padrão da curva média de altura e peso do protocolo de manejo clínico da acondroplasia proposto pela AAP⁸.

CONCLUSÕES

A suscetibilidade à obesidade e às complicações dela decorrentes, a exemplo da SAHOS, é de natureza multifatorial e deve ser reconhecida como fator adicional de impacto na morbimortalidade da acondroplasia. Recomendações dietéticas individualizadas e controle rigoroso da massa corpórea devem ser objetivos da assistência clínica multidisciplinar e interprofissional que pacientes com este diagnóstico devem receber.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn*, v. 246(2):291–309, 2017;

Jelin AC et al. Skeletal Dysplasias: Growing therapy for growing bones. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, 2017;

Linglart A. et al. Bone dysplasia. *Annales d'Endocrinologie*. Vol. 78. No. 2. Elsevier Masson, 2017;

Unger S, Bonafé L, Gouze E. Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. *Current Osteoporosis Reports*, v. 15, n. 2, p. 53-60, 2017;

Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet*, 7, pp. 117-125, 2014;

Couser NL et al. Mild achondroplasia/hypochondroplasia with acanthosis nigricans, normal development, and a p. Ser348Cys FGFR3 mutation. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, v. 173, n. 4, p. 1097-1101, 2017;

Blomberg M. et al. FGFR3 Mutations and the Skin: Report of a Patient with a FGFR3 Gene Mutation, Acanthosis Nigricans, Hypochondroplasia and Hyperinsulinemia and Review of the Literature. *Dermatology*. 2010;

Trotter TL, Hall JG. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*, v.116(3):771–783, 2005;

Comitê de Genética da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). Protocolo para seguimento da acondroplasia. Disponível em: http://www.soperj.org.br/novo/secao_detalhes.asp?s=61&id=254. Acesso: 29 de agosto de 2017;

Cassidy SB, Allanson JE. *Management of Genetic Syndromes*. 3. ed. USA: John Wiley & Sons, p. 17-38, 2010.

Hoover-Fong JE et al. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. *The American journal of clinical nutrition*, v. 88, n. 2, p. 364-371, 2008;

Del Pino M, Fano V. Referencias de índice de masa corporal para niños con acondroplasia. *Medicina Infantil*, v. 20, n. 2, p. 80-84, 2013;

Hunter AGW et al. Standard weight for height curves in achondroplasia. *American journal of medical genetics*, v. 62, n. 3, p. 255-261, 1996;

Martinez KE et al. Expanded Normal Weight Obesity and Insulin Resistance in US Adults of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of diabetes research*, v. 2017, 2017;

Tenconi R et al. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, v. 173, n. 4, p. 868-878, 2017;

Javaheri S et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 69, n. 7, p. 841-858, 2017.

Recebido: junho / 2017

Aceito: setembro / 2017

