

Síndrome de Robinow e otorrinolaringologia - A propósito de um caso clínico

Robinow Syndrome and otorhinolaryngology - A case report

Ana P. Silva • Sara Esteves • Telma Feliciano • Miguel B. Coutinho • Cecília Almeida e Sousa

RESUMO

A Síndrome de Robinow é uma doença genética rara, com menos de 200 casos registados no mundo. Caracteriza-se pelo encurtamento mesomélico dos membros, baixa estatura, hipoplasia genital externa e uma fâcies fetal. A sua transmissão pode ser autossómica recessiva ou dominante.

Este artigo descreve o caso clínico de uma criança com diagnóstico pós-natal de Síndrome de Robinow esporádica autossómica dominante. Aos 12 anos de idade as anomalias otorrinolaringológicas incluíam a presença de uma bossa frontal, nariz curto com dorso largo, hipoplasia da maxila, fenda palatina corrigida e hipoacusia de condução bilateral.

A Síndrome de Robinow é uma condição geneticamente heterogénea que pode ser facilmente diagnosticada na infância ou mesmo na avaliação pré-natal. O acompanhamento e intervenção otorrinolaringológicos podem melhorar o desenvolvimento e a qualidade de vida destas crianças.

Palavras-chave: Síndrome de Robinow, dismorfia facial, hipoacusia de condução

ABSTRACT

Robinow Syndrome is a rare genetic disease with fewer than 200 affected people reported worldwide. Characterized by mesomelic limb shortening, short stature, genital hypoplasia and a fetal facies, its inheritance can be both autosomal recessive and dominant.

This paper describes the clinical case of a child with post-natal diagnosis of isolated autosomal dominant Robinow Syndrome. At 12 years of age otorhinolaryngological anomalies included a frontal bossing, short nose with a large nasal bridge, midface hypoplasia, repaired cleft palate and bilateral conductive hearing loss.

Robinow Syndrome is a genetically heterogeneous condition that can be easily diagnosed in early childhood or even at pre-natal evaluation. Otorhinolaryngological follow-up and intervention improve these children development and life quality.

Keywords: Robinow Syndrome, facial dysmorphism, conductive hearing loss

INTRODUÇÃO

Em 1969 Meinhard Robinow descreveu pela primeira vez a Síndrome de Robinow (SR) como sendo uma forma rara de baixa estatura com origem genética.¹ Actualmente estão descritos menos de 200 casos na literatura e a incidência mundial é de cerca de 1:500 000 pessoas, com distribuição idêntica entre os dois sexos. Esta síndrome caracteriza-se por uma displasia esquelética associada a um encurtamento mesomélico dos membros, anomalias vertebrais, fâcies fetal, hipoplasia dos genitais externos e anomalias renais. Podem, também, estar presentes malformações cardíacas que são responsáveis por uma morte prematura na infância em 5-10% dos doentes.² A análise dos níveis hormonais séricos demonstrou um défice da hormona do crescimento e níveis basais baixos de testosterona durante o desenvolvimento e diferenciação sexual, que normalizam durante a puberdade. Verificou-se igualmente uma insensibilidade parcial das células de Leydig à gonadotrofina coriónica humana e um defeito no mecanismo de feedback das hormonas sexuais.³

Embora a síndrome inicialmente descrita por Robinow tivesse uma transmissão autossómica dominante, actualmente descrevem-se duas formas de SR, uma

Ana P. Silva

Interna Complementar do Serviço ORL do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Sara Esteves

Interna Complementar do Serviço ORL do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Telma Feliciano

Assistente Hospitalar do Serviço ORL do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Miguel B. Coutinho

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço ORL do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Cecília Almeida e Sousa

Directora do Serviço ORL do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Correspondência:

Ana P. Silva

Serviço ORL do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Largo Abel Salazar - 4000 Porto

E-mail: anacostapsilva@gmail.com

Este trabalho foi apresentado sob a forma de poster no 12º Congresso da Sociedade Europeia de Otorrinolaringologia Pediátrica (ESPO 2014) em Dublin.

autossômica dominante e outra autossômica recessiva.⁴ A SR autossômica recessiva caracteriza-se por alterações craniofaciais, vertebrais e esqueléticas severas e é causada por mutações no gene da ROR2 (9q22). Esta tirosina-cinase foi identificada como um possível receptor para a proteína Wnt5a, responsável por parte do desenvolvimento do osso e cartilagem.⁴ Nesta forma da SR estão presentes anomalias da segmentação vertebral que resultam em cifoescolioses e deformidades torácicas. Devido à elevada prevalência de hemivértebras (75%) e fusão das costelas, a SR autossômica recessiva era previamente conhecida como Síndrome COVESDEM (defeito de segmentação costovertebral com mesomelia).⁵

A SR autossômica dominante terá provavelmente uma origem genética heterogénea, tendo sido descritos casos provocados por mutações no gene WNT5A (3p14).^{4,6} Nestes indivíduos as deformações esqueléticas são menos frequentes e menos graves, observando-se mais frequentemente anomalias na cavidade oral, como hipertrofia gengival e dentes supranumerários.⁶

O diagnóstico da SR é maioritariamente clínico e realiza-se através da identificação de anomalias características, como uma fácies fetal na infância, encurtamento mesomélico dos membros e hipoplasia genital externa. Os exames radiológicos permitem confirmar a presença das malformações esqueléticas.⁵

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado por ecografia fetal a partir das 19 semanas de gestação, mas a gravidade da síndrome é geralmente difícil de determinar.²

Nos casos de SR autossômica recessiva, encontram-se disponíveis testes genéticos para identificar mutações no gene ROR2 responsáveis pela síndrome.²

DESCRIÇÃO

H.S.M., sexo feminino, foi referenciada à consulta de Otorrinolaringologia aos 11 anos de idade por suspeita de hipoacusia, devido a dificuldade na compreensão de palavras e texto com reflexo no desempenho escolar.

Tinha antecedentes de uma síndrome malformativa diagnosticada à nascença e que foi identificada posteriormente como uma SR autossômica dominante esporádica.

Os seus antecedentes familiares são irrelevantes, não se conhecendo casos de outras síndromes malformativas em familiares até ao 3º grau.

Ao exame objectivo otorrinolaringológico observou-se uma implantação baixa dos pavilhões auriculares que apresentavam morfologia normal, bossa frontal, nariz curto com dorso largo e retrognatismo (Fig. 1). À otoscopia observou-se uma estenose óssea dos canais auditivos externos bilateralmente com obstrução importante dos mesmos, o que permitiu apenas uma visualização parcial das membranas timpânicas. Na cavidade oral salientou-se a presença de uma fenda do palato duro, corrigida cirurgicamente aos 12 meses

FIGURA 1

H.S.M. aos 12 anos de idade



de idade, e cáries dentárias. À rinoscopia anterior, observaram-se fossas nasais estreitas e desvio septal direito, sem outras alterações de relevo.

O exame audiométrico revelou uma hipoacusia de condução moderada bilateral e o timpanograma era tipo B bilateralmente sem aumento do volume dos canais, o que permitiu o diagnóstico de otite média com efusão (Fig. 2).

FIGURA 2

Audiograma com condicionamento tipo “Block-test” demonstrando hipoacusia de condução moderada. Timpanograma tipo B bilateral

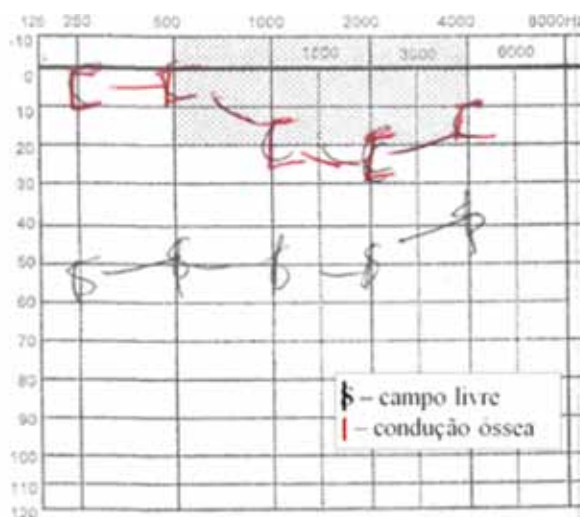
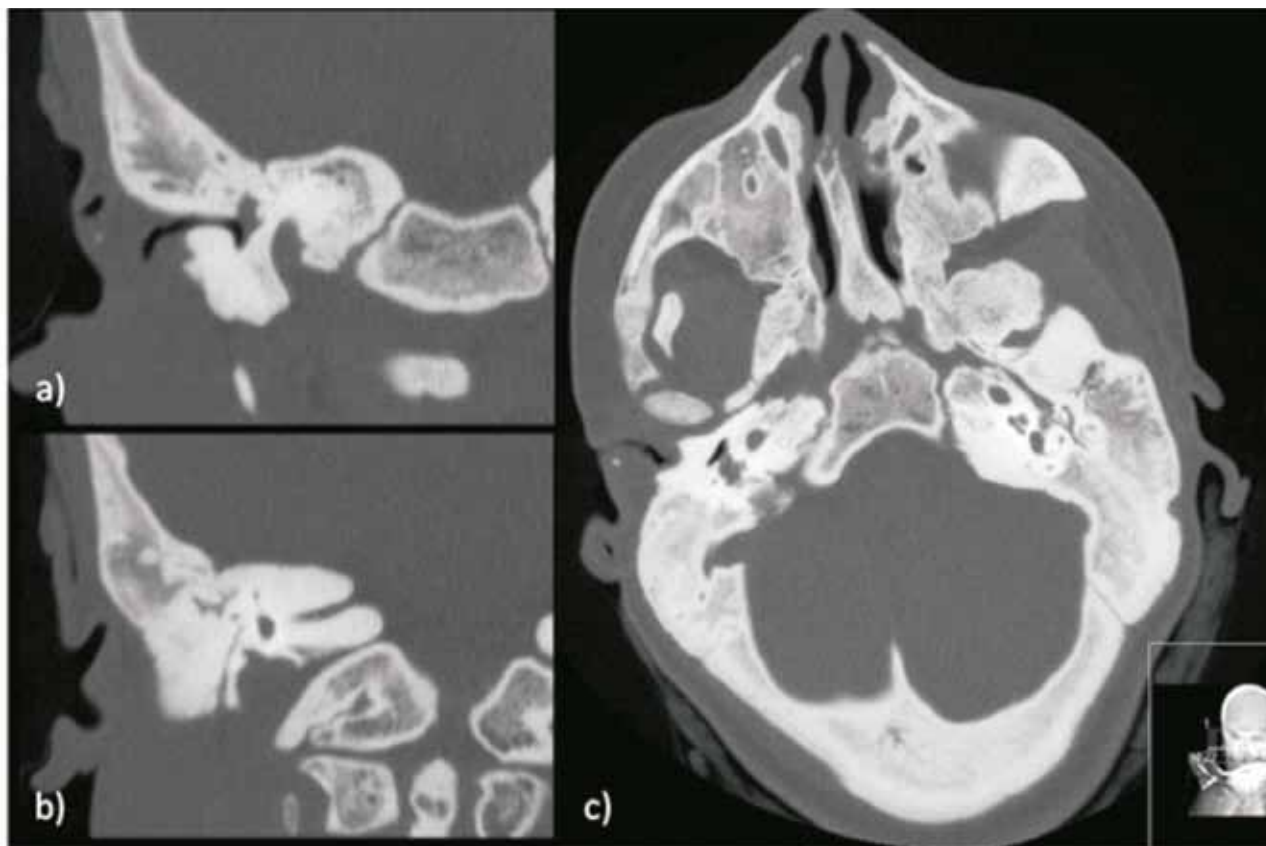


FIGURA 3

Imagens de Tomografia Computorizada em cortes coronais do ouvido direito (a, b) e imagem axial do crânio (c), demonstrando aumento difuso da densidade óssea e estenose dos canais auditivos



A avaliação por tomografia computadorizada demonstrou expansão e aumento difuso da densidade de todas as estruturas ósseas estudadas, nomeadamente da base e da calote do crânio e dos ossos da face. Observou-se, igualmente, uma expansão dos ossos temporais a condicionar uma estenose importante dos canais auditivos internos e externos e cavidades timpânicas pequenas ocupadas por tecidos moles. Os ossículos e labirintos ósseos apresentavam aumento da densidade e as janelas ovais e redondas estavam aparentemente encerradas. Verificou-se igualmente estenose dos restantes buracos da base do crânio (Fig. 3).

Apesar do diagnóstico de otite média com efusão bilateral e da ineficácia do tratamento médico, não foi possível realizar miringotomia com colocação de tubos transtimpânicos devido à estenose acentuada dos canais auditivos externos. Actualmente H.S.M. tem 13 anos, encontra-se reabilitada com BAHA® (Fig.4) e realiza terapia da fala com melhoria importante do seu desenvolvimento psico-motor. Do ponto de vista ortopédico salienta-se a presença de hiperlordose lombar acentuada com cifose dorsal compensatória, hemivértebra em T4 e malformações dos arcos vertebrais posteriores a nível cervical (Fig. 5). É acompanhada em consulta de Oftalmologia por estrabismo divergente corrigido com o uso de óculos.

FIGURA 4

Audiograma em campo livre

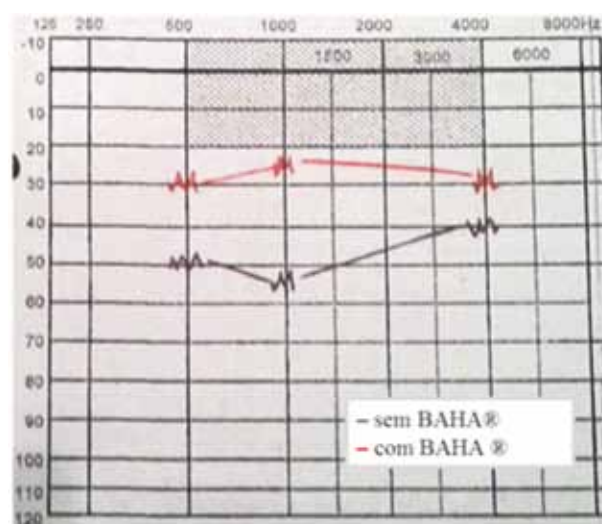


FIGURA 5

Radiografia demonstrando hiperlordose lombar e cifose dorsal compensatória



DISCUSSÃO

A SR é uma condição genética heterogénea com uma incidência de cerca 1:500 000 e baixa prevalência devido à morte prematura de 5% a 10% das crianças causada por malformações cardíacas.

As duas formas genéticas da SR têm como traços comuns mais frequentes a baixa estatura, encurtamento mesomélico dos membros, fácies fetal, anomalias craniofaciais, hipoplasia genital externa, braquidactilia e clinodactilia.⁷ A fácies fetal caracteriza-se por uma região frontal proeminente, hipertelorismo marcado, hipoplasia do terço médio da face com nariz pequeno e ponta arrebitada. O dismorfismo facial tende a tornar-se menos evidente com o crescimento.^{2,7}

As anomalias ósseas craniofaciais condicionam patologias otorrinolaringológicas importantes, nomeadamente a hipoacusia de condução pela predisposição à otite

média com efusão ou pelas alterações ossiculares.^{7,8} O caso clínico descrito refere-se a um caso típico de SR autossómica recessiva com diagnóstico pós-natal. Das anomalias otorrinolaringológicas presentes, salienta-se a fenda do palato duro, que foi corrigida precocemente, e a hipoacusia de condução moderada. Esta última foi diagnosticada e reabilitada apenas na idade escolar, o que terá influenciado negativamente o seu desenvolvimento psicológico e desempenho escolar.

A referenciação destes indivíduos à consulta de Otorrinolaringologia deverá ser feita na pequena infância, para que se possam realizar os diagnósticos e tratamentos adequados o mais precocemente possível. Deste modo, poder-se-á melhorar significativamente o desenvolvimento psicológico e qualidade de vida destas crianças.

No que concerne as restantes anomalias associadas à SR, as alterações esqueléticas podem precisar de correcção cirúrgica ortopédica, maioritariamente nos casos de SR autossómica recessiva, e, em crianças com deficiência da hormona de crescimento, a reposição hormonal pode aumentar a taxa de crescimento.

O prognóstico da SR é geralmente favorável com mais de 80% dos afectados com inteligência normal e, à excepção dos indivíduos do sexo masculino com SR autossómica recessiva, a fertilidade não está afectada na maioria dos casos.^{2,5}

Referências Bibliográficas:

1. Robinow M, Silverman FN, Smith HD. A newly recognized dwarfing syndrome. *Am J Dis Child.* 1969;117:645-651
2. Patton MA, Afzal AR. Robinow syndrome. *J Med Genet.* 2002;39:305-10
3. Parag M Tamhankar, Lakshmi Vasudevan, Shweta Kondurkar, Yashaswini K et al. Identification of Novel ROR2 Gene Mutations in Indian Children with Robinow Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* Jun 2014; 6(2): 79-83.
4. Anthony D. Person, Soraya Beiraghi, Christine M. Sieben, Spencer Hermanson et al. WNT5A Mutations in Patients with Autosomal Dominant Robinow Syndrome. *Dev Dyn.* 2010 January; 239(1): 327-337.
5. SS Suresh. Robinow syndrome. *Indian J Orthop.* 2008 Oct-Dec; 42(4): 474-476.
6. Roifman M1, Marcellis CL, Paton T, Marshall C et al. De novo WNT5A-associated autosomal dominant Robinow syndrome suggests specificity of genotype and phenotype. *Clin Genet.* 2015; 87(1):34-41.
7. Bunn KJ, Lai A, Al-Ani A, Farella M, Craw S, Robertson SP. 2014. An osteosclerotic form of Robinow syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2014 Oct;164A(10):2638-42.
8. Dion F. Eijkenboom, Berit M. Verbist, Cor W. R. J. Cremers, Henricus P. M. Kunst. Bilateral Conductive Hearing Impairment With Hyperostosis of the Temporal Bone: A New Finding in Robinow Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(3):309-312