

ENDOBOOKS LIVRO 01

DOENÇAS RARAS

Algumas delas afetam o sistema endócrino e exigem cuidado contínuo desde o diagnóstico



VITAMINA² | CONTEÚDO QUE
FAZ BEM À SAÚDE

**Comissão de Endocrinopatias
Raras (Endo-Raras)**



Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia

ENDOBOOKS

LIVRO 01

DOENÇAS RARAS

Algumas delas afetam o sistema endócrino e exigem cuidado contínuo desde o diagnóstico

**Comissão de Endocrinopatias
Raras (Endo-Raras)**

Realização



**Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia**

Produzido por

VITAMINA  CONTEÚDO QUE
FAZ BEM À SAÚDE

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Doenças raras [livro eletrônico] : algumas delas afetam o sistema endócrino e exigem cuidado contínuo desde o diagnóstico / coordenação Fernanda Azevedo Correa. -- 1. ed. -- São Paulo : Vitamina Conteúdo, 2026. -- (Endobooks ; 1)
PDF

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-65-981293-5-4

1. Doenças raras - Diagnóstico e tratamento
2. Endocrinologia 3. Sistema endócrino I. Correa, Fernanda Azevedo. II. Série.

26-340010.0

CDD-616.61

Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças renais : Sistema endócrino : Ciências
médicas 616.61

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

EXPEDIENTE



Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia

DIRETORIA

Presidente
Neuton Dornelas Gomes

Tesoureiro Geral
Fábio Ferreira Moura

Presidente Eleita
Karen Faggioni de Marca Seidel

Diretora Científica
Marise Lazaretti Castro

Secretária Executiva
Flávia Coimbra Pontes Maia

Diretor de Comunicação
Clayton Luiz Dornelles Macedo

COMUNICAÇÃO

Coordenadora
de Comunicação
Tábhata Moretzsohn

COMISSÃO DE ENDOCRINOPATIAS RARAS (ENDO-RARAS) 2025-2026

Coordenadora
Dra. Fernanda Azevedo Correa

Membros
**Dra. Berenice Bilharinho
de Mendonça (SP)**
Dr. José Viana Lima Junior
Dr. Luiz Cláudio Castro
Dra. Margaret Boguszewski (PR)
Dra. Nathalia Lisboa (MG)
Dra. Renata Scalco

Contribuição especial
Dra. Tânia Bachega



Direção e texto
Lúcia Helena de Oliveira

Design gráfico
Ariel Bertholdo

Direção de arte e projeto gráfico
Guilherme Freitas

Revisão
Lívia Teixeira

© As imagens e ilustrações utilizadas são da biblioteca de elementos
do Canva Pro (pesquisas realizadas em fevereiro de 2026)

Índice

1

Introdução

As doenças raras na Endocrinologia e Metabologia

2

O teste do pezinho

Ele é capaz de salvar vidas. Mas, para isso, ninguém pode perder tempo

3

Acondroplasia

Principal forma de nanismo, ela vai bem além de ter uma estatura muito baixa

4

Síndrome de Turner

Muito baixinhas e com insuficiência ovariana, as pacientes correm maior risco de vários problemas

5

Atipia genital

Quando a genitália não se parece com a de uma pessoa do sexo feminino, nem do sexo masculino

6

Deficiência congênita do hormônio do crescimento

Se a criança cresce bem menos que o esperado ou para de crescer, pode ser sinal dessa doença rara

7

Síndrome de Li-Fraumeni

Uma condição que aumenta demais o risco de vários tumores. O carcinoma adrenal, entre eles

8

Tumores neuroendócrinos

Eles surgem em células espalhadas em vários órgãos, como pulmões, próstata, útero e outros

CAPÍTULO 1

Introdução



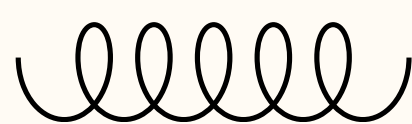
AS DOENÇAS RARAS NA ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA

Afinal, quando uma doença é considerada rara? — talvez seja a pergunta que passa por sua cabeça ao iniciar esta leitura. E a resposta, por definição, é quando essa doença afeta no máximo 65 pessoas a cada 100 mil. Ou seja, quando existe um único caso para cada 1.538 indivíduos.

Portanto, é a baixa frequência que faz determinada condição de saúde receber o rótulo de “rara”. Mas não se engane com essa primeira impressão: como a ciência já identificou cerca de 8 mil doenças que se encaixam nessa classificação, no final estamos falando de muita gente. Para sermos precisos, as doenças raras afetam 10% da população mundial. E, não à toa, atualmente a OMS (Organização Mundial de Saúde), as considera prioridade global.

Por sua vez, entre as 8 mil doenças raras, estima-se que quase 500 sejam endocrinopatias, que afetam algum órgão do sistema endócrino. Elas exigem cuidado contínuo desde o diagnóstico. Neste *e-book*, você terá a oportunidade de conhecer um pouco mais sobre seis delas, mas cada uma dessas quase 500 é desafiadora e importante à sua maneira.

Boa leitura!



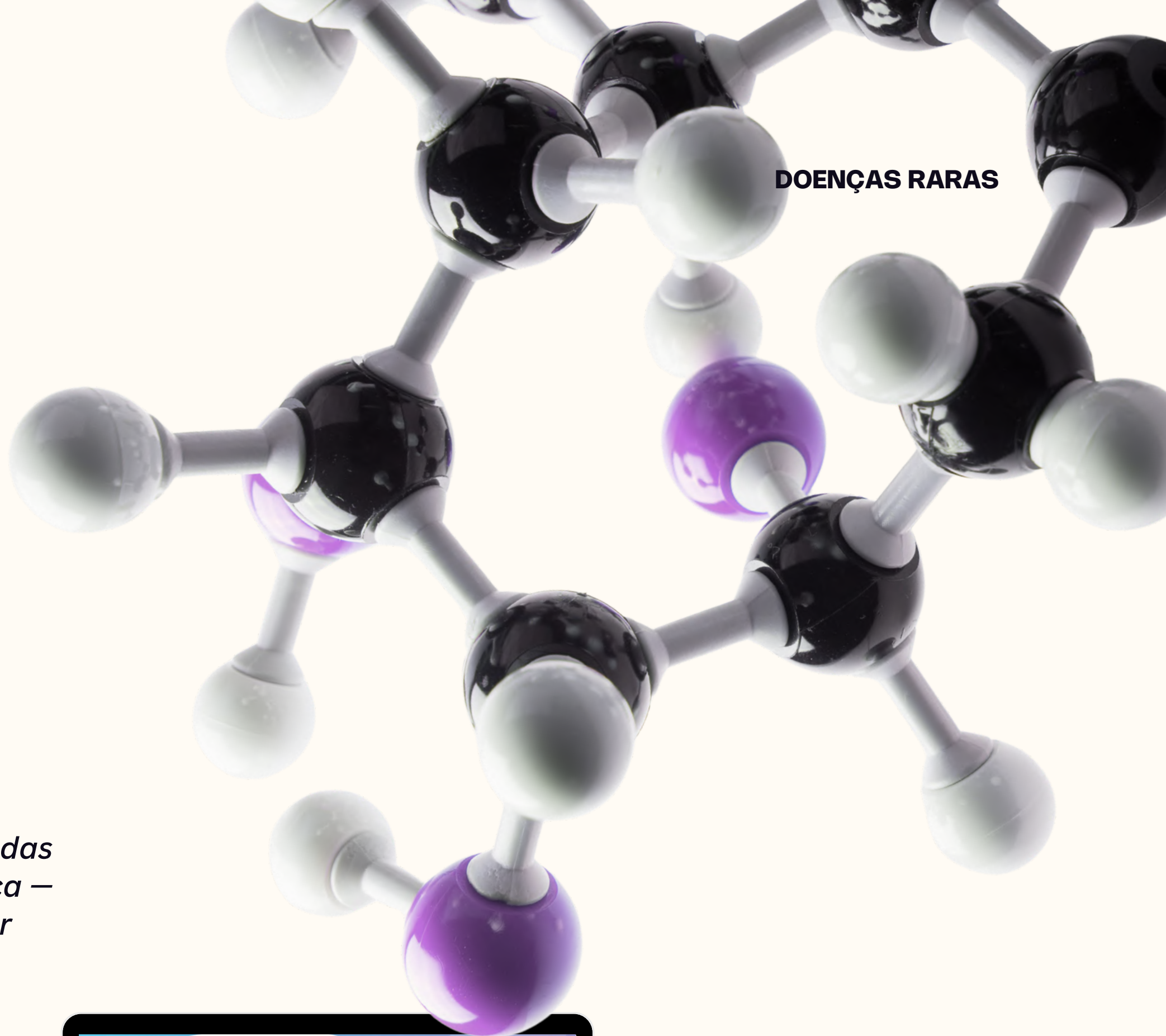
***Estima-se que
13 milhões de brasileiros
tenham alguma
doença rara.***



8 em cada 10
doenças raras
têm origem genética.

*O restante pode ser
resultado de alergias,
infecções provocadas
por vírus ou bactérias
e causas ambientais.*

**Pelo menos metade
das doenças raras**
— na verdade, até 70% das
que têm origem genética —
começa a se manifestar
em plena infância.



Não é fácil acompanhar toda a evolução do conhecimento no universo dos “raros”, como carinhosamente são chamados os pacientes com uma dessas condições. Isso porque, além complexas, estamos falando de doenças muito diferentes entre si. Daí a relevância de iniciativas como a *Orphanet* — uma rede composta por 37 países e financiada pela Comissão Europeia —, que dão suporte de informações aos profissionais e aos centros de saúde. Na *Orphanet*, por exemplo, existem dados mapeados e padronizados sobre nada menos que 6.313 doenças raras e 4.489 genes envolvidos com elas.

No Brasil, por sua vez, contamos com a Rede Nacional de Doenças Raras (<https://raras.org.br/>), que publica o Atlas Brasileiro *Online* de Doenças Raras, criado para disseminar informações sobre epidemiologia, quadro clínico, recursos diagnósticos e terapêuticos, sem contar custos relacionados a essas patologias no nosso país.

***No site da Rede Nacional de Doenças Raras
há uma lista muito útil de centros de referência,
bem como de associações de pacientes.***

CAPÍTULO 2

Teste do pezinho



TRIAGEM NEONATAL

Ele é capaz de salvar vidas.
Mas, para isso,
nem os profissionais
de saúde, nem as famílias
podem perder tempo.

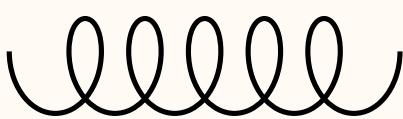
As pessoas conhecem a triagem neonatal mais pelo apelido “teste do pezinho”. Afinal, é do pé do recém-nascido que se tira uma gotinha de sangue. Ali, a agulha bem fina consegue dar uma picada praticamente indolor, que não costuma deixar nem sequer hematoma.

Quem fica com o peito apertado só de imaginar o pequeno levando a espetadela na lateral do calcanhar deveria sentir, isso sim, o coração leve, entendendo a importância desse gesto de amor.

Isso porque, ao ser analisada, a gota de sangue é capaz de apontar a suspeita de doenças graves, as quais o pediatra não conseguiria reconhecer de cara por falta de manifestações nítidas nos primeiros dias de vida.

Podemos dizer que, de modo geral, essa triagem rastreia condições consideradas raras, isto é, que ocorrem em até 65 pessoas em cada 100 mil habitantes.

Antes de mais nada, o fundamental é você saber do seguinte: se uma doença está incluída no teste do pezinho é porque, se o bebê começar a ser tratado logo cedo, a evolução do quadro será bem diferente, afastando o risco de sequelas gravíssimas e até de morte prematura.



*Só são incluídas no teste do pezinho doenças que têm tratamento.
Mais do que isso: doenças cujo tratamento, se iniciado o quanto antes,
tem chance de mudar a história de vida do bebê.*



Este carimbo não é o “teste do pezinho”

Existem pessoas que, quando o médico pergunta se o bebê fez o teste do pezinho, mostram a impressão plantar, que é algo completamente diferente.

Na maternidade, passam tinta na planta dos dois pés do recém-nascido para carimbá-los. Isso é a tal impressão plantar, que funciona como a primeiríssima identidade da criança.

Não daria para fazer a impressão dos dedinhos das mãos porque eles ainda são muito pequenos e com poucas cristas, aquelas linhas e relevos que saem no carimbo. Já as cristas plantares estão relativamente bem formadas ao nascimento e — quer saber de uma curiosidade? — elas se manterão ao longo da vida.

O período ideal

O teste do pezinho deve ser realizado entre o 3º e o 5º dia de vida do recém-nascido.

Por que não antes?

Antes disso, não seria possível por causa da tecnologia disponível para o exame no SUS (Sistema Único de Saúde), que poderia dar falso negativo nos bebês afetados pela fenilcetonúria. Isso seria terrível porque, nessa doença, falta uma enzima essencial para quebrar uma proteína que, uma vez sobrando no organismo, é bastante tóxica para o cérebro.

E por que não depois?

Será que daria para deixar a triagem neonatal para alguns dias adiante? — talvez você se pergunte. Até daria. Mas qualquer dia a mais, se o bebê tiver uma das doenças acusadas por esse exame, poderá ser uma perda de tempo perigosa.



Na alta da maternidade

Muitas recém-mães só ficam internadas durante 48 horas após o parto ou até menos do que isso. Portanto, saem da maternidade antes de o seu bebê ter feito o teste do pezinho.

Se já não foram informadas no pré-natal — quando esse conhecimento seria muito bem-vindo, por sinal —, elas deveriam ser orientadas na própria alta a procurar uma UBS (Unidade Básica de Saúde), a fim de que o teste do pezinho seja feito no tempo ideal, entre 3º e o 5º dia de vida do bebê.

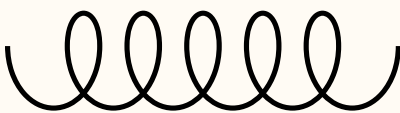
Infelizmente, por diversas dificuldades — de dores à ausência de suporte — e até por falta de informação, muitas vezes a coleta de sangue para o teste do pezinho é mais tardia. De novo, o risco é de perder tempo, se houver uma doença rara.

De quantas doenças raras estamos falando?

A resposta varia conforme o estado ou até mesmo o município, quando pensamos na triagem neonatal oferecida pelo SUS. E, mesmo entre laboratórios particulares, a quantidade de doenças incluídas no teste do pezinho pode ser diferente de um para o outro.

Em 2021, a lei 14.154 foi sancionada, ampliando de 6 para 50 o número de doenças raras detectadas pelo teste do pezinho no sistema público. Diga-se que a **SBEM**, ao lado de outras instituições e sociedades médicas, trabalhou muito para que isso acontecesse.

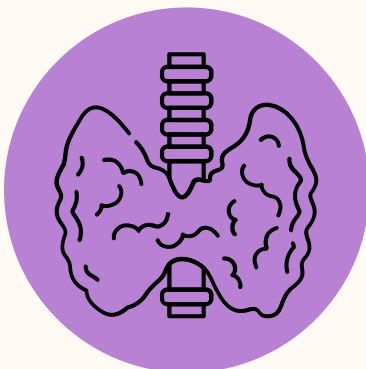
A implementação dessa lei federal, porém, não ocorre na mesma velocidade em todos os cantos do país. Existem estados, como Minas Gerais e Rio de Janeiro, em que a triagem neonatal já inclui 60 e 54 doenças, respectivamente, ultrapassando as 50 estipuladas na legislação. O Distrito Federal é outro bom exemplo: lá o teste do pezinho inclui 58 doenças. O teste realizado no município de São Paulo também faz a triagem de mais de 50 condições raras, enquanto outras cidades paulistas incluem um número menor.



O tratamento de algumas das doenças raras é muito barato. Já o de outras tem custo elevado, envolvendo novas tecnologias e deixando os gestores de saúde receosos diante da ideia de acrescentá-las à triagem neonatal. Porém, a gente precisa lembrar quanto custa um paciente com sequelas para o SUS – e, geralmente, o seu tratamento sai bem mais caro ao longo do tempo.

Duas endocrinopatias raras incluídas do teste

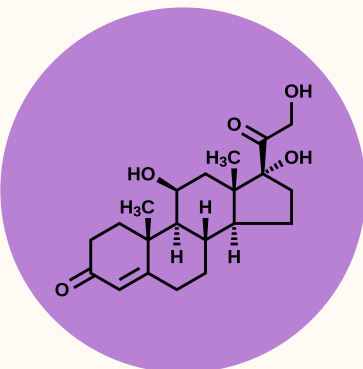
Elas servem de excelente exemplo de como agir depressa faz total diferença.



Hipotireoidismo congênito

Ele acomete 1 bebê em cada 2.500 ou 3.500 recém-nascidos e pode ter várias causas genéticas. Na prática, o que se vê é uma tireoide que não produz hormônios a contento. E os hormônios tireoidianos não são importantes apenas para o crescimento: eles são fundamentais para o desenvolvimento do cérebro.

Daí que, se os médicos não prescrevem a reposição antes de o bebê completar 1 mês — há quem preconize que o tratamento comece até antes dos 20 dias de vida! —, ele acabará com uma deficiência intelectual severa, a qual poderia ter sido perfeitamente prevenida.



Hiperplasia adrenal congênita

A incidência é de 1 caso para cada 10 mil ou 12 mil crianças nascidas. Nessa doença rara, por causa de um defeito genético o organismo não consegue produzir cortisol, que é um hormônio essencial à vida.

Sem cortisol, o bebê desidrata. A pressão pode despencar, a ponto de o pequeno entrar em choque e morrer repentinamente antes de completar o primeiro mês. Também existe o risco de atipia nos genitais (**leia o capítulo 5**).

Outra vez, o tratamento precoce pode salvar vidas e, nesse caso, evitar erros em relação ao sexo biológico no momento de registrar a criança.





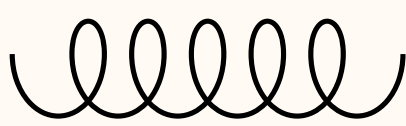
Quando o resultado é positivo

Atenção! O fato de a triagem neonatal dar resultado positivo não significa que o bebê tem determinada doença, mas que é um caso suspeito.

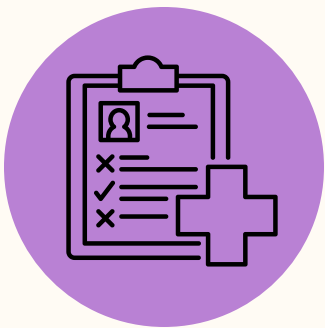
Aliás, por isso mesmo a gente diz que é uma “triagem”, ou seja, uma peneira para priorizar a realização de exames naquele recém-nascido que realmente pode ter uma doença rara.

Quando o resultado positivo do teste do pezinho levanta essa possibilidade, a gente deve correr contra o tempo para tirar a dúvida, sempre tendo em mente que o tratamento iniciado o quanto antes evitará grandes complicações.

O primeiro passo pode ser a realização de um novo teste para confirmar a alteração no sangue. Isso porque há casos de falso positivo. Ou, melhor ainda, já realizar um exame mais específico para diagnosticar a doença da qual o teste do pezinho levantou a suspeita.



Pouco adianta a criança fazer o teste do pezinho se, com um resultado positivo, ela não for convocada o mais depressa possível para realizar exames a fim confirmar ou afastar a suspeita de uma doença rara.



Corra atrás do resultado

No SUS, o laudo do teste do pezinho deve ser disponibilizado para a mãe ou para o responsável **no máximo 30 dias após a coleta**.

Muitas pessoas ouvem a mensagem equivocada de que não receber o resultado indicaria que está tudo bem. Nada disso! Só com ele em mãos é que se pode ter certeza de que o exame foi feito — e ficar com a cabeça tranquila também.

Você precisa exigir o resultado da triagem neonatal por escrito, no papel ou on-line, antes de o bebê completar 30 dias. Essa é a única garantia de que a amostra de sangue coletada no pezinho foi realmente analisada.



A triagem neonatal no laboratório privado

A família precisa ficar alerta: nem sempre os laboratórios dão a orientação necessária sobre testes para confirmar o diagnóstico, muito menos encaminham o caso a um especialista, como acontece na rede pública.

Os pais, então, terminam perdidos. Muitas vezes acreditam que basta levar o filho ao pediatra da família, mostrando a alteração no exame. No entanto, por se tratar de uma doença rara, esse médico provavelmente não saberá direito o que deve fazer. Ou, pior, apostará no falso positivo, ao ver que a criança parece bem.

Portanto, o certo é buscar depressa um especialista naquela condição específica. Lembre-se: diante de qualquer alteração no teste do pezinho, tudo precisa ser feito na maior rapidez. E encontrar o especialista é um passo vital.



Por que pode dar positivo “por engano”?

Sim, o teste do pezinho pode dar falso positivo. Isso não quer dizer que é um exame ruim, muito pelo contrário! Os valores de normalidade são baixos, favorecendo falsos positivos, justamente para não haver o risco de escapar uma criança afetada por uma doença rara. A opção é pelo excesso de cautela que os nossos bebês, afinal, merecem.

Situações que favorecem falsos positivos:

- quando o bebê é **prematureo**.
- quando nasce com **peso baixo** para a idade gestacional.
- quando apresenta algum **problema sério no dia em que o sangue é coletado**, como uma insuficiência respiratória.

4 passos fundamentais

A seguir, vamos reforçar como deve fluxo da triagem neonatal. Segui-lo à risca é um ato de amor.



1. Entre o 3º e o 5º dia de vida do recém-nascido: a amostra de sangue deve ser colhida do calcanhar. Nessa região, a criança não sofre com a picada da agulha, ainda mais porque ela é extremamente fina. Se a alta da maternidade já tiver acontecido, procure uma UBS para não perder a oportunidade de seu filho ser examinado nesse período ideal.



2. No máximo 30 dias após a coleta do sangue: você deve ter o resultado por escrito, impresso ou *on-line*. Não acredite na história de que, se a família não foi procurada, é porque está tudo bem. O laudo é a única segurança de que o sangue do bebê foi realmente analisado.



3. Imediatamente após o resultado positivo: o bebê deverá fazer um novo teste do pezinho para ver se alteração se repete ou, melhor ainda, realizar um exame mais específico para confirmar a presença da doença rara.



4. Logo após o diagnóstico: a criança precisa passar por um especialista naquela determinada doença rara e iniciar o seu tratamento o quanto antes.

No Brasil, embora ainda existam diferenças regionais a serem superadas, o SUS garante a realização da triagem neonatal a todos os recém-nascidos e os exames para confirmar a doença rara. Quando existe o diagnóstico, o bebê é encaminhado ao especialista e tem o direito de receber o tratamento necessário.

CAPÍTULO 3

Acondroplasia



ACONDROPLASIA

É a principal causa de nanismo desproporcional e vai bem além de uma condição em que a pessoa apresenta uma estatura muito baixa.

Uma doença que interfere no esqueleto

A acondroplasia é uma condição genética rara que impacta de forma significativa o desenvolvimento dos ossos, principalmente os da face, os dos braços e os das pernas. Por isso, o paciente tem o que se define como uma **baixa estatura muito grave**.

Para ter ideia, a altura média uma mulher adulta com acondroplasia é em torno 1,22 metro. E a de um homem, 1,30 metro. Isso equivale, tanto nele quanto nela, à estatura de uma criança de 8 anos de idade.

Porém, existe outra característica marcante: a **desproporcionalidade**. Isso significa que o tronco tem um tamanho próximo ao das pessoas com estatura média, mas os braços e as pernas são muito mais curtos.

Se você, no entanto, olhar apenas para a aparência, talvez deixará de enxergar o que há de mais importante, que é **a jornada de autonomia e os desafios diários** que essas pessoas e suas famílias enfrentam — desafios psíquicos e sociais, sem contar outros aspectos físicos que fazem parte dessa história.

Afinal, acondroplasia ou nanismo?

Nanismo é um termo científico que descreve uma condição com estatura muito abaixo da média e ele pode ser usado. Aliás, existem associações científicas e de pacientes que até trazem "nanismo" em seu nome.

E a acondroplasia seria, de longe, a forma mais comum de nanismo desproporcional.

Já termos como “anão” e “anã”, por favor, devem ser riscados de uma vez por todas do vocabulário!

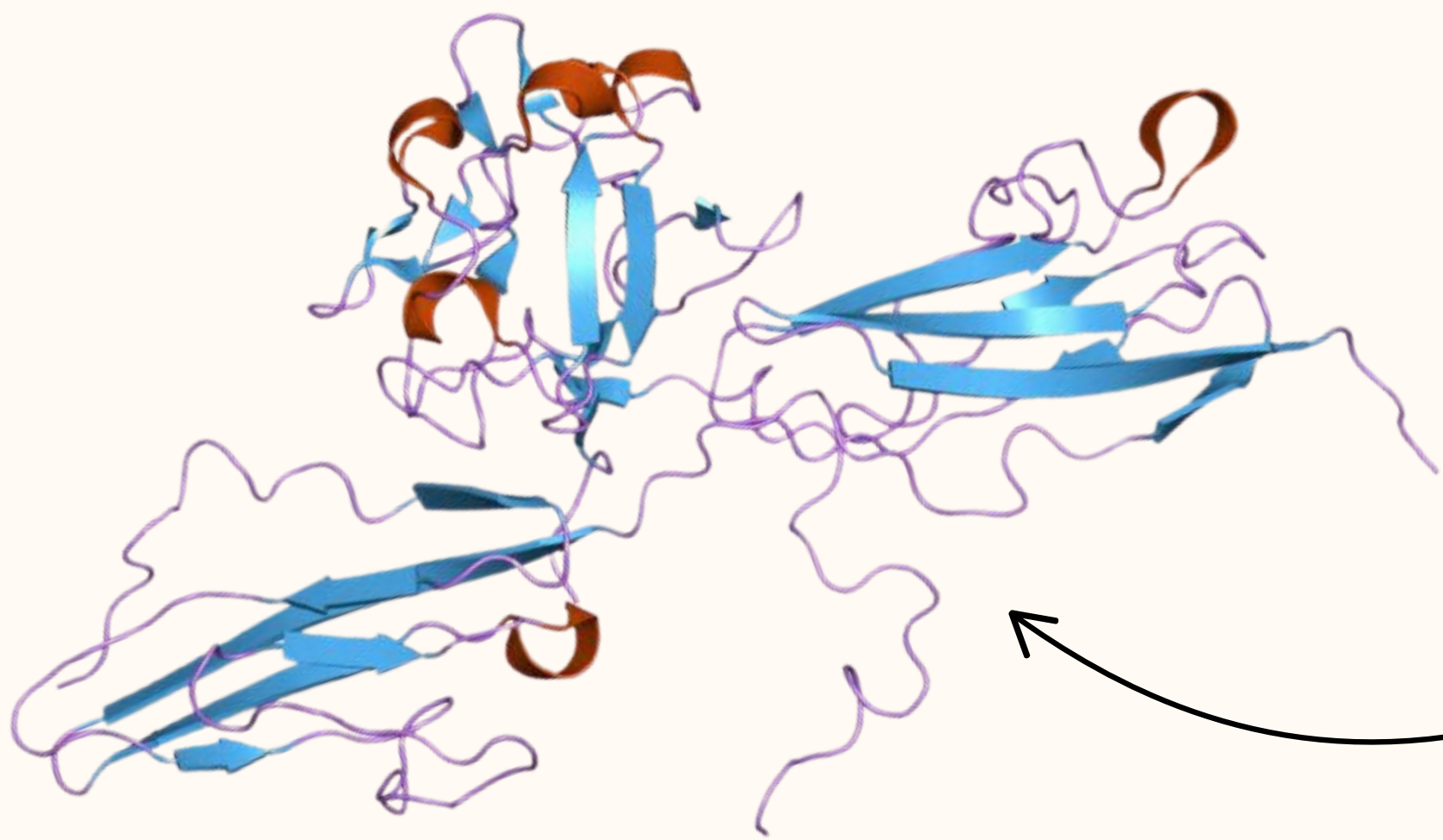
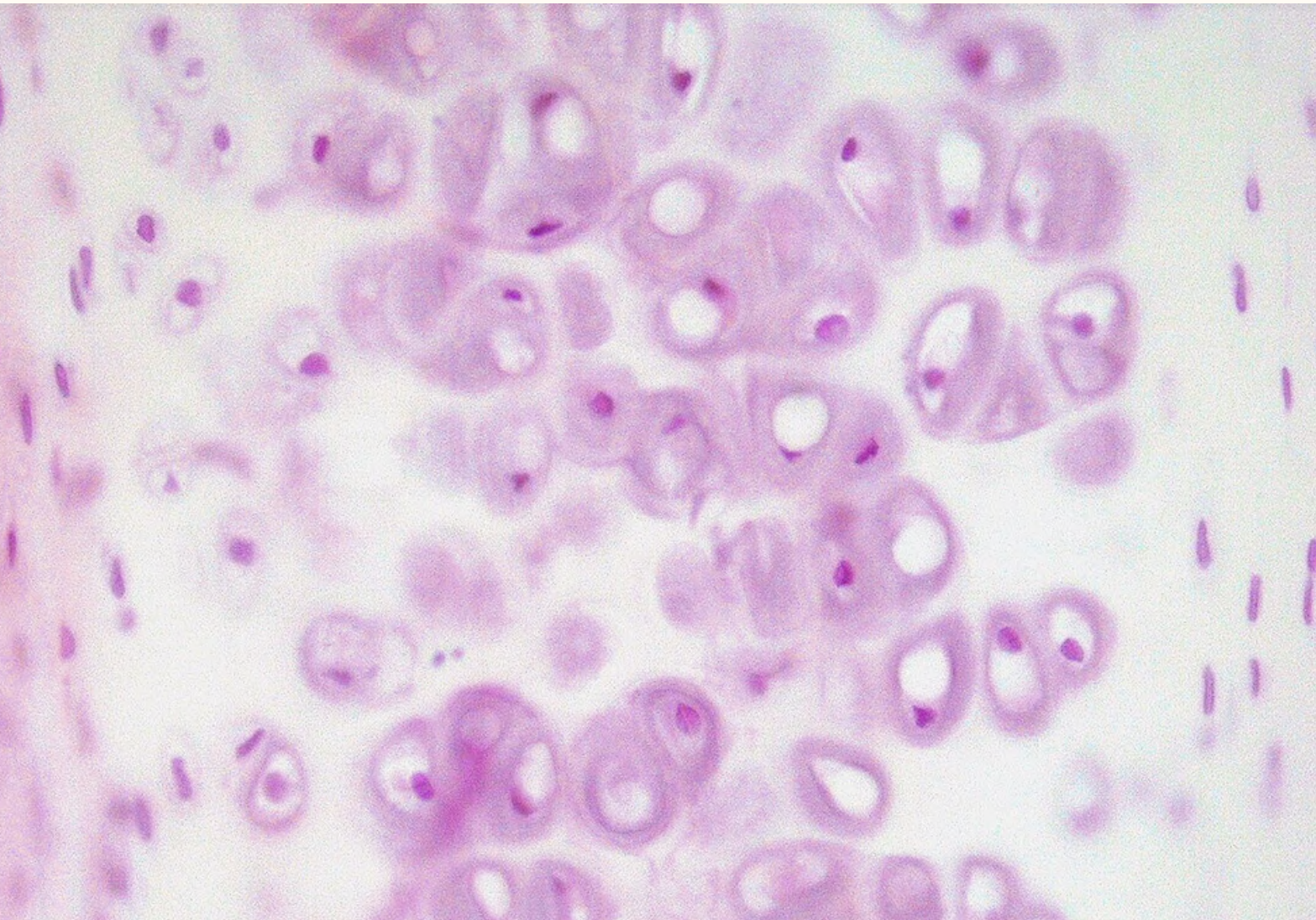


Quando alguém cresce

Nos ossos longos, como os dos braços e os das pernas, a placa de crescimento é o principal “palco” do — como o nome, aliás, já entrega — crescimento. Nela, a cartilagem vai, aos poucos, sendo substituída por osso, fazendo braços e pernas crescerem em comprimento.

As placas são feitas de cartilagem, cujas células se chamam **condrócitos** (*à dir*). Essas células se multiplicam (hiperplasia) e aumentam de tamanho (hipertrofia), tudo de uma maneira muito organizada, o que é essencial para dar origem a um osso bem formado.

No final da adolescência, toda a cartilagem de crescimento estará substituída por tecido ósseo. Com o fechamento das placas, a pessoa atinge sua estatura final.



Na intimidade das placas

As células que formam as placas cartilaginosas, os tais condrócitos, são reguladas por uma série de fatores para que se multipliquem, cresçam e, adiante, sejam substituídas por osso no ritmo adequado.

Dois desses fatores são muitos especiais para que tudo isso funcione da maneira correta na placa de crescimento:

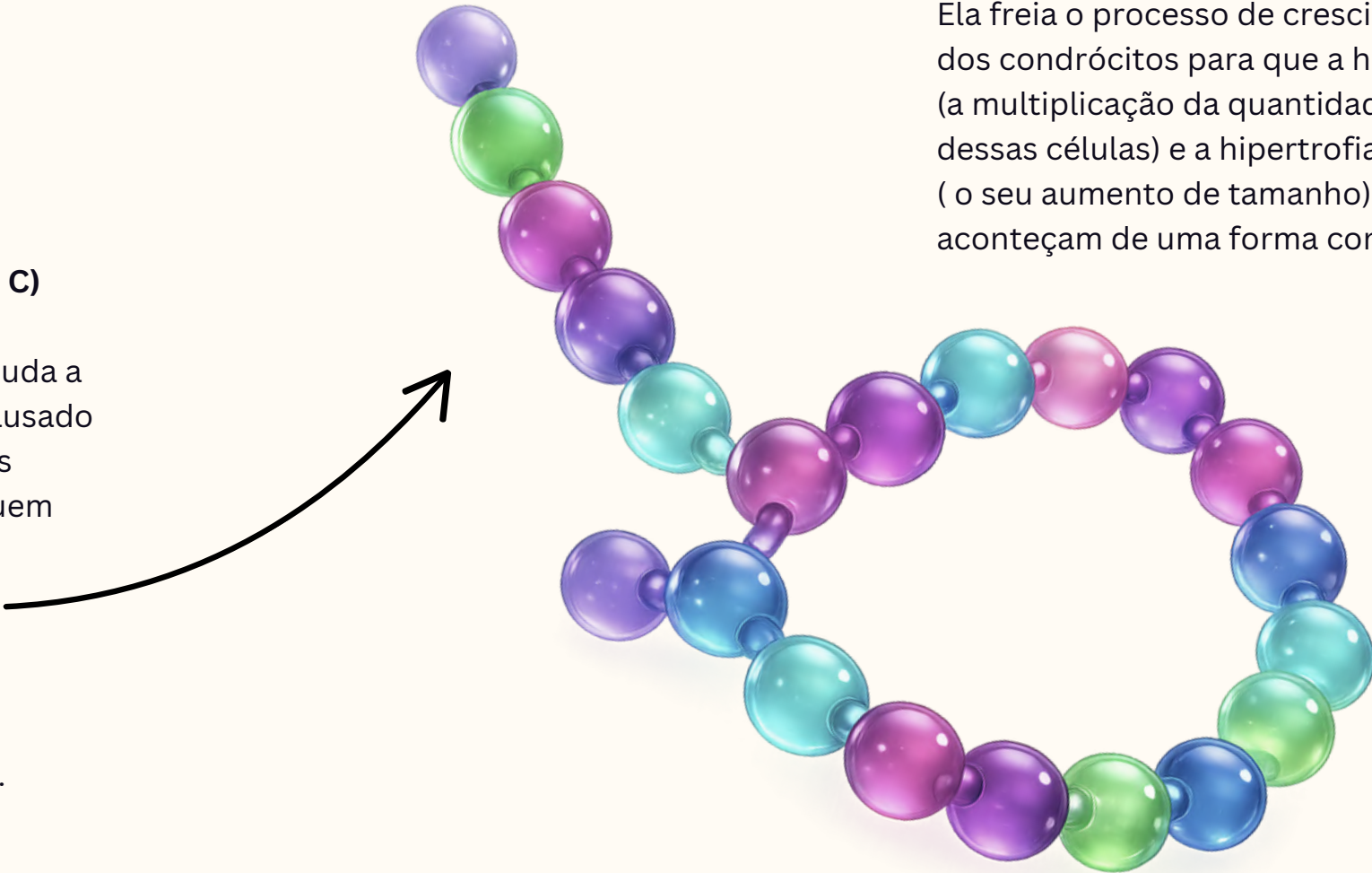
A proteína FGFR3 (sigla que vem de "receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos")

Ela freia o processo de crescimento dos condrócitos para que a hiperplasia (a multiplicação da quantidade dessas células) e a hipertrofia (o seu aumento de tamanho) aconteçam de uma forma controlada.

O CNP (sigla para peptídeo natriurético tipo C)

Peptídeos são pequenas substâncias produzidas em nosso corpo. O CNP ajuda a equilibrar o “freio” do crescimento causado pelo FGFR3, permitindo que as células da cartilagem cresçam e se multipliquem de forma organizada.

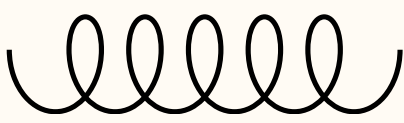
Esses dois fatores trabalham em conjunto para que a cartilagem de crescimento promova o desenvolvimento saudável dos ossos.



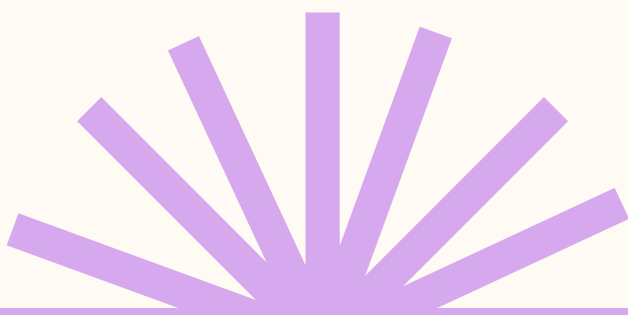
O que acontece na acondroplasia

Nessa condição rara, há uma mudança nas instruções genéticas que controlam o crescimento dos ossos. Essa mudança é chamada mutação. Ela acontece justamente no **gene que codifica a FGFR3**, aquele que tem o papel de freio, fazendo com que sua capacidade de segurar o crescimento se torne muito maior. Essa capacidade se torna tão intensa que aquela outra substância, o CNP, não tem força suficiente para controlar o freio. Logo, a cartilagem de crescimento fica desorganizada e os ossos não crescem como o esperado.

Pense nessas placas de crescimento como um rascunho. O osso seria a obra final. Ora, se você tem um rascunho mal desenhado, a obra também ficará ruim. É o que acontece na acondroplasia: os ossos longos, principalmente o úmero e o fêmur, ficam muito mais curtos.



Os ossos que terminam com o crescimento mais comprometido são aqueles nas raízes dos membros, isto é, na parte em que eles se ligam ao tronco. Portanto, o osso do braço, que é o úmero, e o da coxa, que é o fêmur.



Também está na cara

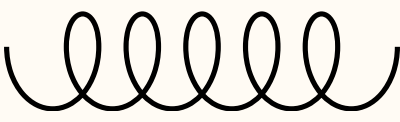
Os ossos da face são outros que se formam de jeito desproporcional na pessoa com acondroplasia. E essa alteração é bem característica. Ele lembra o rosto de bonecas: uma face pequena em comparação com crânio, que fica desproporcionadamente muito maior.

E os ossos do tronco?

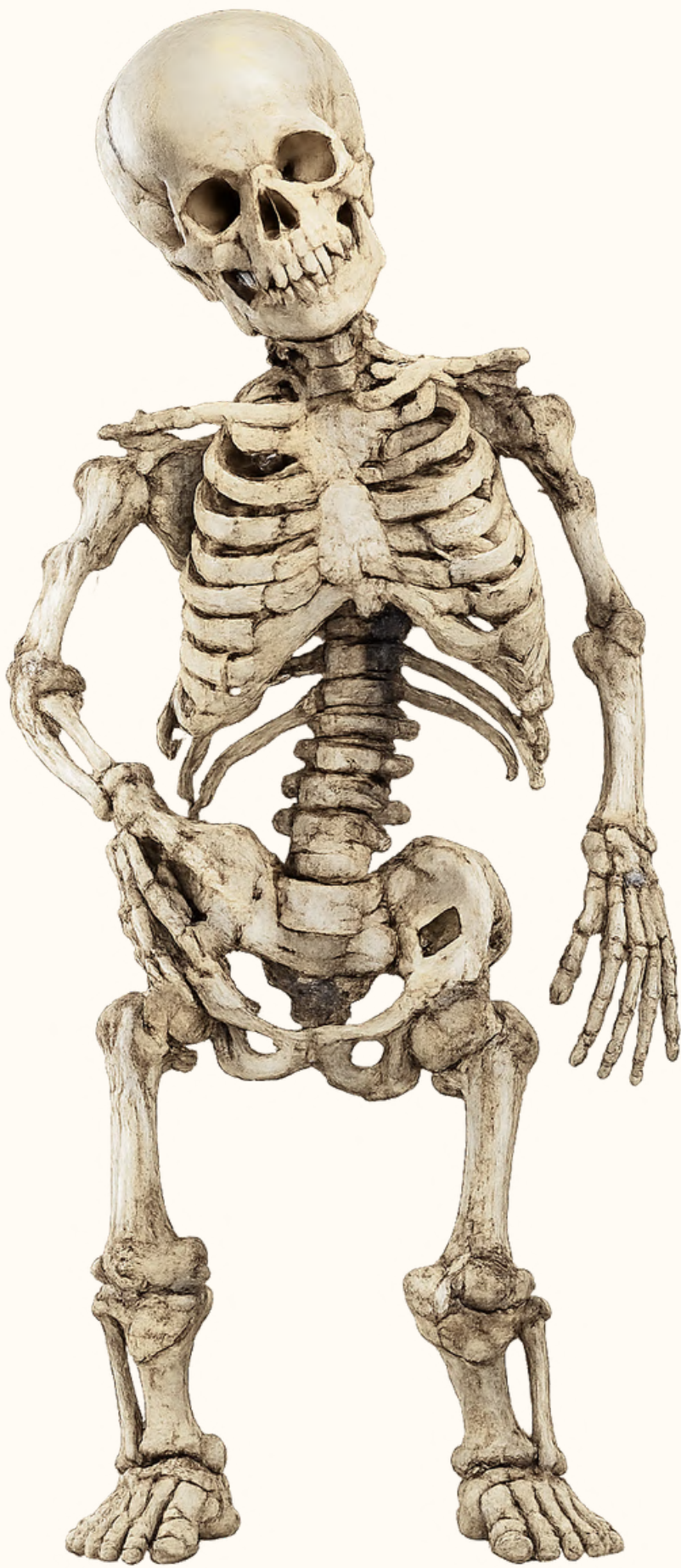
O tronco, formado pela coluna vertebral e pelas costelas, cresce de forma mais próxima à de pessoas de estatura média.

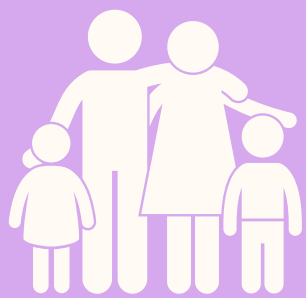
No entanto, comprimento e formato não são a mesma coisa: **na acondroplasia, as vértebras têm um formato diferente**, especialmente no espaço da coluna por onde passa a medula espinhal, que costuma ser mais estreito na região lombar, ou seja, na parte inferior das costas. Aliás, é comum uma curvatura mais acentuada nessa região da coluna vertebral, chamada **hiperlordose**.

Por isso, é importante atenção especial à postura e à coluna desde cedo.



Menos vulnerável à alteração provocada pela acondroplasia, o tamanho do tronco se aproxima ao de pessoas de estatura média. Mas o formato das vértebras é diferente.





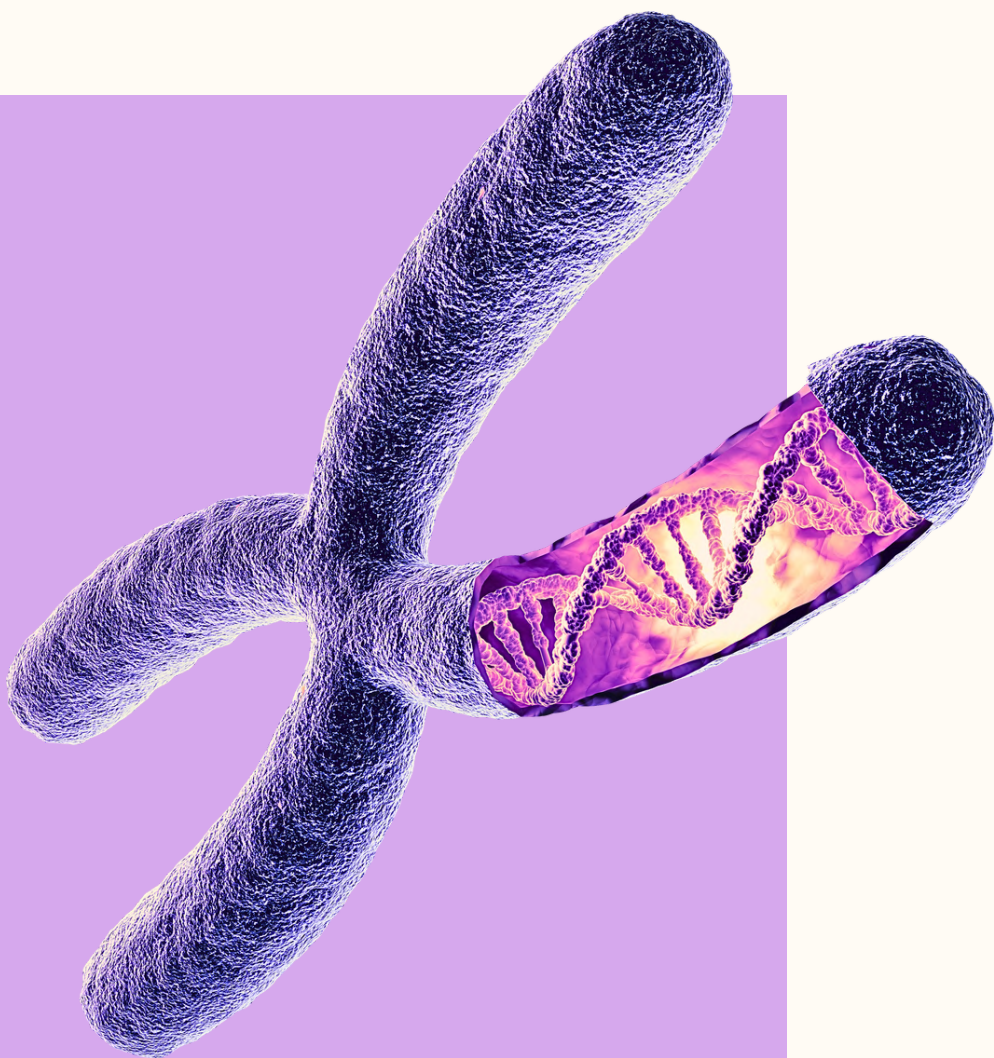
Quem tem a doença pode passá-la aos filhos, mas nem todos os que têm a herdaram dos pais

Pode parecer confuso porque, de fato, a acondroplasia é uma doença hereditária, capaz de ser passada de geração para geração.

Quando um dos pais tem acondroplasia, há cerca de 50% de risco de a criança também ter.

Porém, veja que curioso: **em 8 de cada 10 casos, nenhum dos pais tem acondroplasia.**

Nesses casos, a alteração na FGFR3 aparece pela primeira vez na criança, por uma alteração espontânea nesse gene. Entretanto, no futuro, ela poderá transmitir a condição aos seus descendentes.



OS DESAFIOS NO DIA A DIA

Viver em um mundo desenhado para pessoas de estatura média traz barreiras que vão muito além da baixa estatura, transformando tarefas da rotina em casa, da escola e do trabalho em exercícios de superação.

ASPECTOS FÍSICOS

A barreira do alcance

Imagine não conseguir tocar o topo da própria cabeça ou ter dificuldade para alcançar os pés e amarrar os cadarços. Para muitos pacientes, os braços curtos limitam tarefas básicas de higiene pessoal e autocuidado. Até porque não é apenas uma questão de comprimento.

Os braços, que já são mais curtos, sofrem uma **contratura na articulação dos cotovelos, ficando ligeiramente dobrados**. A pessoa não consegue esticá-los totalmente.

Essa contratura agrava as limitações. A criança não consegue lavar, nem pentear os cabelos sem ajuda, por exemplo. Mesmo colocando uma escada diante da pia, muitas vezes o bracinho não alcança a torneira. Será preciso usar um dispositivo para realizar essa tarefa, assim como para usar o papel higiênico, para girar a maçaneta da porta e muitas outras atividades do dia a dia de todos nós.

Dificuldades respiratórias

Na acondroplasia, os ossos do rosto se desenvolvem de forma diferente. A parte superior do nariz, entre os olhos, costuma ser mais baixa. Por isso, as vias por onde o ar passa do nariz para os pulmões podem ser mais estreitas, dificultando a respiração.

A base do crânio também pode ser mais estreita, causando acúmulo do líquido que envolve o cérebro, o que contribui para o tamanho maior da cabeça. Em alguns casos, esse líquido é capaz de pressionar áreas cerebrais que controlam a respiração.

Por essa e outras razões, bebês com acondroplasia precisam de acompanhamento médico desde cedo, especialmente no primeiro ano de vida, para avaliar a respiração, seja quando estão acordados ou dormindo, assim como outros aspectos do desenvolvimento.

As alterações nos ossos do ouvido favorecem otites de repetição. Pode haver, ainda, problemas ortodônticos. Afinal, a cavidade bucal é menor, mas os dentes têm tamanho normal e, sem espaço, eles ficam apinhados.

Problemas na coluna vertebral

As vértebras, como já foi mencionado, ficam com o tamanho próximo aos de uma pessoa de estatura média. No entanto, seu formato é prejudicado e o canal por onde passa a medula espinhal, bem no meio delas, pode acabar estreitado. Quando é assim, esse feixe de nervos sofre compressões.

Em alguns pacientes, isso gera problemas, como diminuição da sensibilidade e de movimento. Infelizmente, há casos em que o indivíduo com acondroplasia, lá pela terceira ou quarta década de vida, chega a precisar de cadeira de rodas.

Caminhar distâncias maiores costuma ser exaustivo para quem tem acondroplasia, além de piorar as dores musculares.

Coração mais vulnerável

Pessoas com acondroplasia podem ter maior risco de doenças cardiovasculares na vida adulta. Isso está relacionado a vários fatores, como alterações do formato do tronco, problemas respiratórios, qualidade do sono e restrições de atividade física.

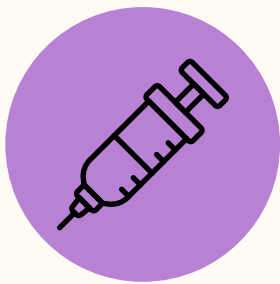
Por isso, o acompanhamento médico regular é uma ferramenta tão poderosa para promover a qualidade de vida e a saúde do coração.

ASPECTOS PSÍQUICOS E SOCIAIS

O preconceito e o olhar de estranhamento da sociedade ferem bastante e, infelizmente, ainda são a realidade.

Buscar por roupas que sirvam, usar carteiras escolares convencionais, deslocar-se de transporte público ou até mesmo acessar balcões de atendimento — tudo isso exige uma adaptação constante, o que gera desafios e desgaste emocional tanto para o paciente quanto para a família.

O intelecto das pessoas com acondroplasia é absolutamente normal. Portanto, elas têm plena noção de suas limitações e de que o mundo raramente está pronto para recebê-las.



Finalmente, um tratamento!

Uma ótima notícia: a medicina avançou para uma nova era com o surgimento da **vosoritida**. Aprovada em 2021 na Europa, nos Estados Unidos e também no Brasil, ela é o primeiro tratamento que atua diretamente na causa biológica da acondroplasia.

Como age a vosoritida

O remédio é um análogo do peptídeo natriurético tipo C, aquele que deveria controlar a proteína FGFR3, mas que não consegue soltar o freio quando ela está superativada pela alteração genética encontrada na acondroplasia.

Dizer que é um análogo significa que age igual ao tal peptídeo natural. Só que com uma vantagem: a molécula da vosoritida foi modificada para permanecer mais tempo acoplada na célula onde ele se encaixa, o condrócito, lembra?

Com isso, ela consegue soltar mais o freio da FGFR3 e o crescimento passa a acontecer de modo mais parecido com o das pessoas de estatura média.

Como deve ser o acompanhamento

Com tantas complicações possíveis, um médico sozinho tem atuação limitada — mesmo que esteja no centro do cuidado, costurando a colcha de retalhos de informações vindas de outros especialistas.

O paciente com acondroplasia precisa de uma equipe integrada e profissionais das várias áreas da saúde: pediatria, endocrinologia pediátrica, genética, otorrino, ortopedia, pneumologia, odontologia, fisioterapia, psicologia e nutrição, entre outras. Em alguns casos, até de um neurocirurgião.

O fisioterapeuta trabalha os movimentos e o terapeuta ocupacional ajuda em uma série de adaptações para a execução de tarefas comuns. O psicólogo ensina ferramentas e cuida da saúde mental. E o nutricionista é importante porque há uma tendência ao ganho excessivo de peso.

A chave do acompanhamento é a interdisciplinaridade, com vários especialistas envolvidos em uma troca de ideias, tendo geralmente, o endocrinologista pediátrico ou o geneticista na coordenação desse diálogo.



O melhor de tudo

Mais do que levar o paciente a crescer alguns centímetros extras e com maior velocidade, **o remédio faz com que esse crescimento seja bem mais proporcional** entre o tronco e os membros.

Lembra-se da contratura dos braços, por exemplo? Ela é amenizada com a medicação. Com isso, a criança consegue realizar diversas tarefas que fazem parte do dia a dia de todos, como lavar a própria cabeça, pentear os cabelos, alcançar a maçaneta das portas e as torneiras, fazer sua própria higiene pessoal, amarrar os sapatos e... alcançar o mundo.

O ganho de autonomia é muito mais valioso do que simplesmente o ganho isolado de centímetros de altura.

Quem pode ser tratado

No Brasil, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) autoriza que o tratamento — feito com injeções subcutâneas diárias — **comece a partir dos 6 meses de idade**. Existem países que permitem que as aplicações sejam feitas a partir do primeiríssimo dia de vida.

O tratamento deve continuar até o paciente parar de crescer, ou seja, até as placas de crescimento se fecharem no final da adolescência. A partir desse momento, o esqueleto completa sua maturação e o medicamento deixa de encontrar o seu alvo no osso, encerrando-se a fase em que ele poderia agir.

O teste genético confirmando a acondroplasia é obrigatório, antes de se prescrever a vosoritida.

O que esperar

Desde que ainda exista placa de crescimento, há vantagem em usar da vosoritida. Mas, claro, seu impacto é maior quanto mais cedo o tratamento é iniciado.

Como ele foi autorizado recentemente no Brasil, muitas crianças e adolescentes que já estavam aguardando pela medicação começaram as aplicações em idades variadas, geralmente entre os 4 e 12 anos.

No entanto, a tendência para o futuro é que o tratamento comece cada vez mais cedo, preferencialmente a partir dos 6 meses de vida.

Essa busca pelo início precoce tem um motivo científico: quanto antes o estímulo começa, maior é o potencial de aproveitamento das placas de crescimento.

Para se ter uma ideia, **crianças que iniciaram o tratamento por volta dos 5 anos de idade apresentaram um ganho médio entre 8 e 13 centímetros após sete anos de acompanhamento.** Como elas ainda estão em tratamento, espera-se que esse ganho de estatura continue subindo até a entrada na idade adulta.

As novas projeções científicas indicam que, se a medicação for iniciada logo nos primeiros meses de vida, esse ganho de estatura será ainda mais expressivo, alcançando entre 20 e 25 centímetros ao longo de todo o crescimento.

Com o remédio, o crescimento melhora. No entanto, é fundamental alinhar as expectativas: o objetivo é conquistar uma estatura maior e mais funcional para o dia a dia, mesmo que ela ainda seja diferente da média da população geral.



O grande objetivo

A ideia do tratamento com vosoritida não é crescer para alcançar a altura média da população, mas **fazer com que o paciente tenha estatura funcional.** Ou seja, que ele possa acessar a pia sem precisar de escadinha, abrir portas, lavar os cabelos, alcançar os pés...

Ganho de envergadura dos braços

Ao permitir que os braços se estendam mais, aliviando a contratura, e ao melhorar a proporcionalidade entre o tronco e os membros, o tratamento permite ao paciente realizar sua própria higiene íntima e ter outros cuidados pessoais.

Independência

Quando alguém com acondroplasia gira maçanetas, faz tarefas dentro de casa sem precisar de ajuda e alcança o seu próprio corpo, além da sensação de liberdade ser inestimável, toda a dinâmica familiar muda.

Há, claro, uma redução da necessidade de cuidadores. Pais e responsáveis sentem alívio ao ver que seus filhos estão mais preparados para os desafios da vida já na infância e na adolescência.

Além do remédio

O tratamento medicamentoso é uma ferramenta poderosa, mas ele caminha lado a lado com a necessidade de uma sociedade mais acessível e respeitosa. Precisamos construir **um mundo mais inclusivo** — em casa, na escola, no trabalho e em espaços de lazer, como parques, clubes e cinemas.

Não se esqueça: crescer é um processo biológico, mas **evoluir em autonomia é um direito fundamental.**

Que possamos celebrar não apenas os centímetros a mais, mas cada nova barreira superada e cada conquista de independência das nossas crianças e adolescentes com acondroplasia.



Não se trata apenas de ganhar mais altura, mas de se alcançar e, com isso, alcançar o mundo!

CAPÍTULO 4

Síndrome de Turner



SÓ MENINAS

Essa doença rara afeta apenas meninas. Praticamente todas as pacientes terão baixa estatura e insuficiência ovariana prematura. Mas não só isso: correm maior risco de apresentar doenças cardiovasculares, perda de audição, diabetes e outros problemas.

A perda de um cromossomo ou de um pedacinho dele

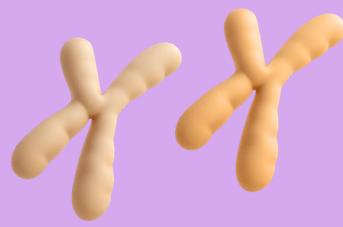
Para a gente se lembrar do tempo das aulas de biologia, cada uma de nossas células possui 23 pares de cromossomos contendo todas as informações sobre o nosso organismo. E é justamente em um desses pares — o dos cromossomos sexuais que determinam o nosso sexo ao nascer — que acontece uma perda durante a formação do embrião.

Essa perda pode ser considerada um acaso, sem qualquer relação com a idade ou outra característica dos pais, nem com histórico familiar. O incidente ocorre nas primeiras divisões celulares logo após a concepção.

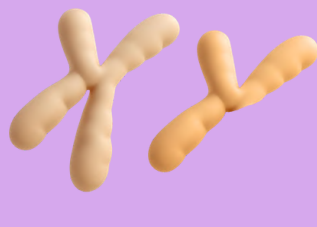


A Síndrome de Turner é considerada uma das doenças cromossômicas mais comuns, afetando 2% de todos os embriões. Talvez você se pergunte: então, por que a gente não vê tantos casos e ela é considerada uma doença rara? Porque 99% dos embriões afetados não sobrevivem. Daí que a prevalência dessa condição na população é de uma menina para cada 2.500 nascidas vivas.

ENTENDA O QUE ACONTECE



Um **cromossomo X** vindo da mãe e outro cromossomo X vindo do pai geram uma **menina**.



Na síndrome de Turner

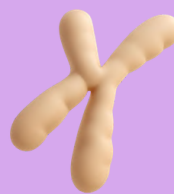
Um dos cromossomos X, nas primeiras divisões celulares após a união do espermatozoide com o óvulo, perde parte de um de seus "braços". Ou....



...na síndrome de Turner

Nas primeiras divisões das células para formar o embrião, **perde-se o cromossomo "Y" inteiro ou quase inteiro**. Como ele seria uma espécie de “porção masculina” e só resta um "X" solitário, nascerá, então, uma **menina**.

Também pode ser o seguinte...



...um dos cromossomos X, inteiro, é perdido.



A dupla formada por um **cromossomo X** da mãe e um **Y** do pai em princípio geraria um menino. **Mas...**



Atenção!

Quando o cromossomo Y é perdido e resta apenas o cromossomo X, **a menina nascerá com o corpo normal para esse sexo biológico**. A genitália, por exemplo, é completamente feminina.

Quando a menina tem a síndrome

Na medicina, uma “síndrome” é um conjunto de alterações e sinais. A seguir, vamos explicar as principais manifestações que ela poderá apresentar ou não.

Baixa estatura

Provavelmente, muita gente nunca ouviu falar no gene *SHOX*. Mas ele desempenha um papel importantíssimo no crescimento infantil e, por acaso, adivinhe onde fica! Nos cromossomos sexuais, em um dos “braços” do “X” ou do “Y”. Portanto, quando existe a perda parcial ou total de um desses cromossomos, o gene *SHOX* que estava ali pode desaparecer junto.

Isso não explica tudo, mas é responsável em boa parte por uma perda média de 20 centímetros de altura em relação ao potencial genético, ou seja, ao que estava biologicamente programado para aquela garota crescer.

Também pode pesar a falta do estirão puberal, aquela espichada que acontece na época da puberdade. Ora, ela fica prejudicada se a puberdade não ocorre normalmente, como você entenderá logo adiante.

Estima-se que 98% das pacientes com Turner tenham baixa estatura.

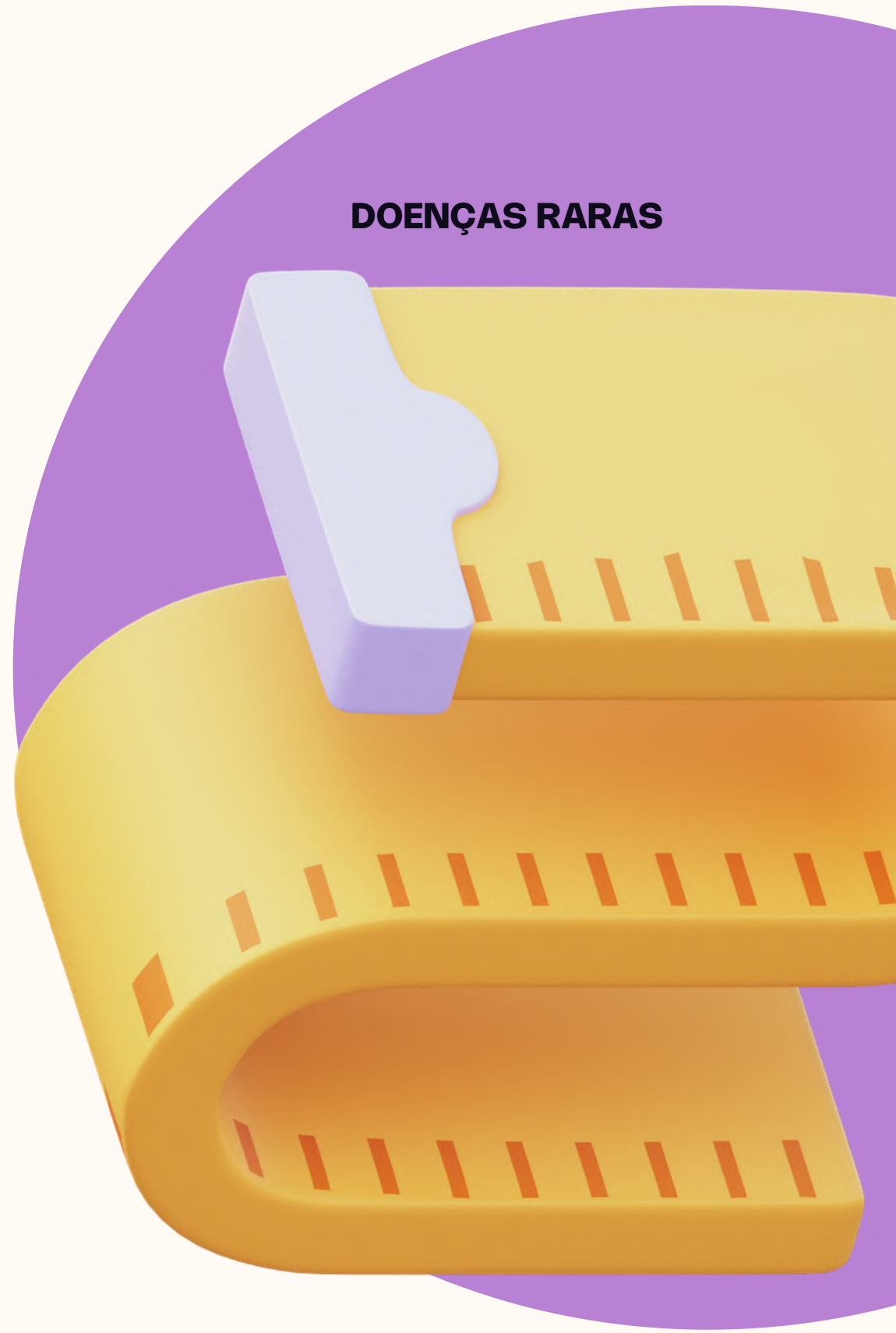


Curva de crescimento

O bebê com a síndrome tende a nascer com tamanho normal, talvez apenas ligeiramente abaixo da média. Mas a velocidade com que cresce vai caindo cada vez mais, o que fica bem nítido a partir dos 3 anos de idade.

Resultado: em vez de uma linha apontando para o alto, o pediatra enxerga um traço que segue ladeira abaixo na famosa curva de crescimento.

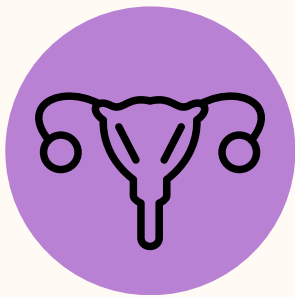
Quando uma menina apresenta baixa estatura, o pediatra sempre deve fazer uma investigação para descartar a possibilidade de ela ter a síndrome de Turner. A baixa estatura, aliás, pode ser a única manifestação dessa condição rara na infância.



Para ganhar alguns centímetros

O tratamento da baixa estatura é feito com hormônio do crescimento, que é oferecido pelo SUS (Sistema Único de Saúde) quando a menina é diagnosticada com Turner.

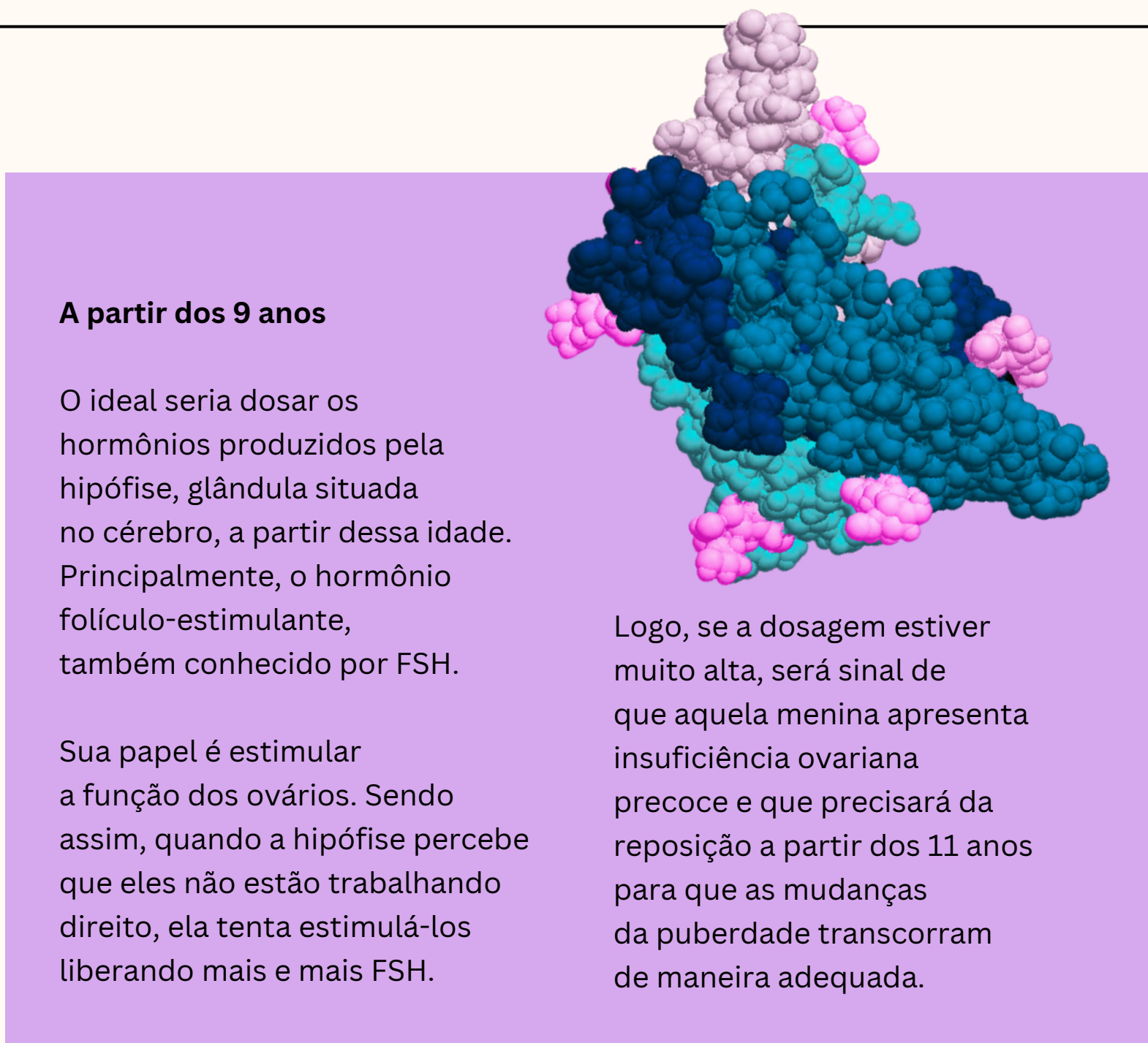
Saiba que o organismo dela consegue produzir esse hormônio normalmente. Mas, como há a síndrome, em alguns casos a dose extra pode ajudar. O ganho médio é de 5 a 8 centímetros, mas os resultados são muito variáveis.



Insuficiência ovariana prematura

Em cerca de 95% das pacientes, os ovários perdem função antes da menopausa — na maioria, bem antes até. Em mais de 70% das vezes acontece ainda na infância. Quando é assim, é preciso repor os hormônios que seriam produzidos por eles para que ocorram todas aquelas mudanças que transformam o corpo da menina no corpo de uma mulher adulta — como o aumento do volume das mamas e do útero.

Mesmo que a garota com síndrome de Turner entre na puberdade espontaneamente, o processo costuma ser interrompido. Por exemplo: ocorrem as primeiras menstruações, mas elas param depois de um tempo. Ou seja, a reposição dos hormônios ovarianos continua sendo necessária.



A partir dos 9 anos

O ideal seria dosar os hormônios produzidos pela hipófise, glândula situada no cérebro, a partir dessa idade. Principalmente, o hormônio folículo-estimulante, também conhecido por FSH.

Sua papel é estimular a função dos ovários. Sendo assim, quando a hipófise percebe que eles não estão trabalhando direito, ela tenta estimulá-los liberando mais e mais FSH.

Logo, se a dosagem estiver muito alta, será sinal de que aquela menina apresenta insuficiência ovariana precoce e que precisará da reposição a partir dos 11 anos para que as mudanças da puberdade transcorram de maneira adequada.

Na mulher adulta

Há casos em que a insuficiência ovariana surge depois que o corpo feminino já passou por todas as transformações, tornando-se adulto.

Mesmo assim, é necessário repor os hormônios ovarianos para evitar diminuição de massa óssea e sintomas iguais aos da menopausa.



O sonho de engravidar

Em uma minoria das pacientes, a função dos ovários persiste e a fertilidade fica preservada na vida adulta.

Mas até mesmo aquelas mulheres que apresentaram insuficiência ovariana prematuramente têm a chance de engravidar, fazendo tratamento de fertilidade com doação de óvulos. Isto é, desde que acompanhadas por profissionais de saúde especializados e que não exista qualquer contra-indicação cardiovascular.

Por que algumas pacientes têm insuficiência dos ovários mais cedo que outras?

Ou, talvez, a pergunta seria esta: por que as mulheres com síndrome de Turner podem ter manifestações diferentes umas das outras? Uma das teorias mais antigas para explicar essa diversidade aponta para o que os geneticistas chamam de **mosaicismo**.

O "mosaico", no caso, seria o próprio organismo. As células de alguns órgãos podem o par de cromossomos XX normal. Já as de outros tecidos teriam perdido um cromossomo "X" ou parte dele, por exemplo.

Mas também não se descarta que os genes perdidos influenciaram a expressão de outros. Nem que a pessoa poderia ter outras alterações genéticas. Tudo isso explicaria a variabilidade.



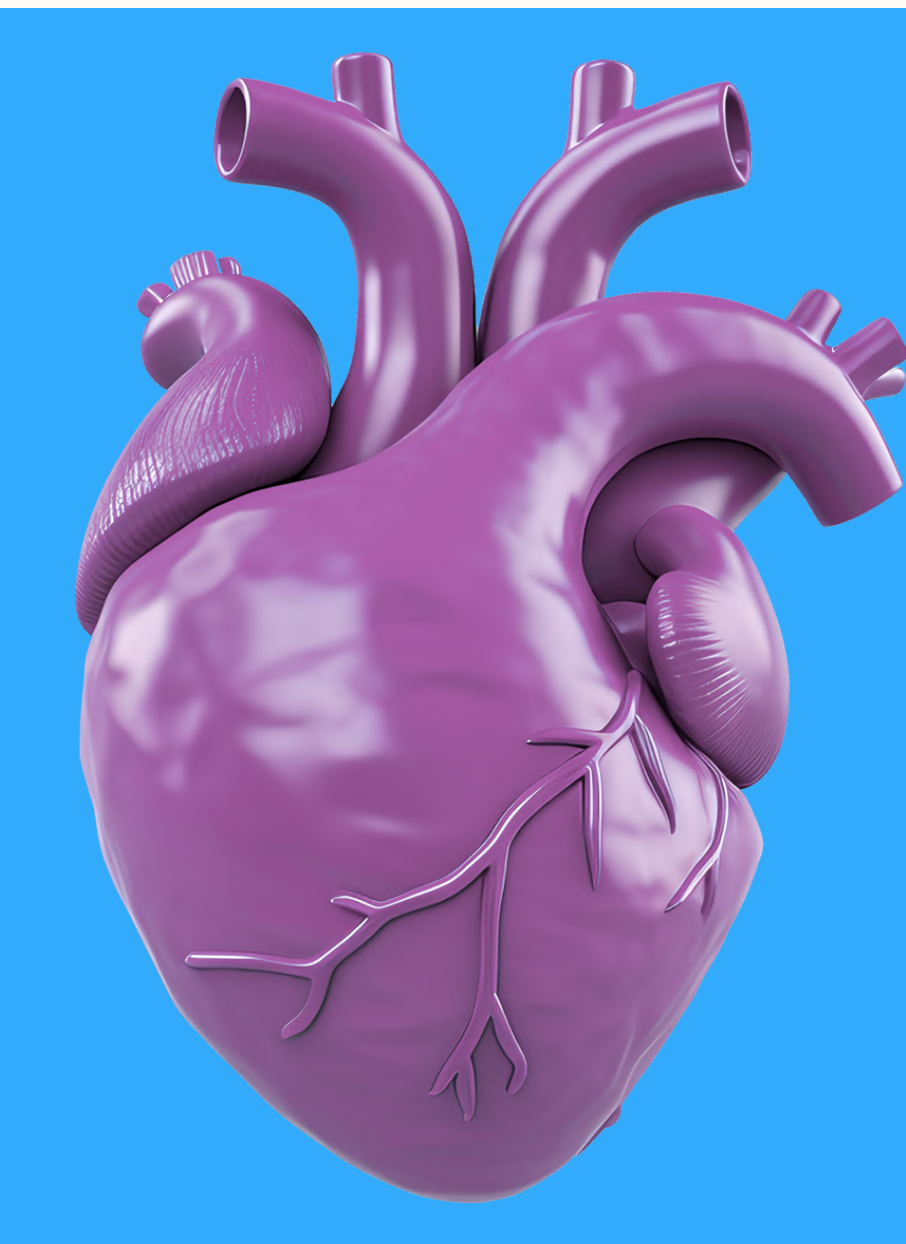
Doenças cardiovasculares

Elas são a principal causa de mortalidade na síndrome de Turner, inclusive na fase intrauterina. As pacientes podem apresentar:

Coartação da aorta: um estreitamento desta que é a maior artéria do corpo humano. Isso, por sua vez, leva o sangue a fazer uma pressão maior ao passar, favorecendo aneurismas, que são áreas dilatadas e frágeis, capazes de se romper.

Valva aórtica bicúspide: é um defeito congênito relativamente frequente em quem tem a síndrome. E também prejudica o fluxo sanguíneo na aorta.

Hipertensão arterial sistêmica: a pressão nas artérias pode se mostrar lá nas alturas desde a infância, implicando no maior risco de complicações no futuro, como **infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC)**.



Exames do coração

O acompanhamento da paciente deve incluir o exame de ecocardiograma para, se houver qualquer alteração no coração, ela ser encaminhada ao cardiologista.

Também seria ideal que ela fizesse, pelo menos uma vez na vida, uma ressonância magnética da aorta, de preferência na transição da infância para a adolescência.

É essencial manter a pressão arterial sob controle ao longo da vida, conhecendo os seus valores desde a infância.



Perda de audição

Ela afeta 30% das pacientes e pode ocorrer na infância, embora seja mais comum após os 30 anos de idade.

Uma das razões é que algumas meninas com Turner têm **alterações anatômicas no palato** — que é mais alto e afilado, feito uma ogiva —, **na base do crânio e no queixo**. Este pode ser bem pequeno.

Essas alterações, por sua vez, favorecem o acúmulo de secreção no ouvido, aumentando o risco de otites de repetição. E é sabido: aquelas meninas com muitos

episódios de infecção nos ouvidos podem apresentar perda de audição. Ficar atento aos quadros de otite, tratando-os cedo e corretamente, é uma maneira de evitar que isso aconteça.

Um outro caminho que leva a problemas é neurosensorial. Não se sabe por que razão, mas às vezes a síndrome de Turner afeta o nervo auditivo. No caso, não há muito o que se fazer em termos de prevenção: é preciso realizar exames de audiometria e, se necessário, usar um aparelho auditivo.

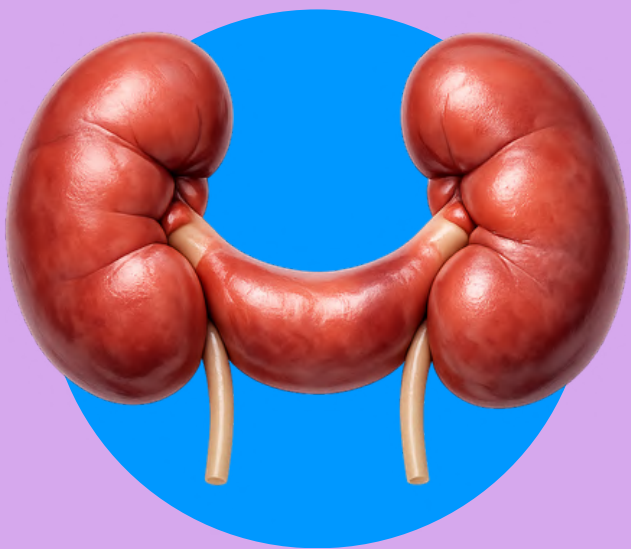
OUTRAS ALTERAÇÕES



A linha dos cabelos na nuca: ela pode se estender abaixo do que seria o padrão mais frequente na população



Alteração no ângulo dos cotovelos: chamada cúbito valgo, ela faz com que os braços pareçam ligeiramente dobrados para fora.



Malformações renais: no caso, elas geralmente não afetam o funcionamento dos rins.



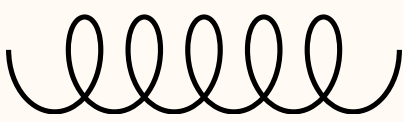
Edema nos pés: esse inchaço costuma melhorar com o uso de meias de compressão elástica.



Pescoço alado: é como descrevem quando há uma prega de pele de cada lado, ligando o pescoço aos ombros. De 20% a 30% das pacientes têm essa característica.



Atenção! Essas alterações são encontradas em menos de metade das pacientes e não são necessárias para o diagnóstico da síndrome.



O desenvolvimento cognitivo costuma ser normal na maioria das vezes. Mas existem casos com quadros concomitantes de transtorno do espectro autista ou transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, além de uma maior prevalência de transtorno de ansiedade.

Doenças autoimunes

Pacientes com Turner tendem a desenvolvê-las. Entre elas, a doença autoimune mais comum é a **tireoidite de Hashimoto**, quando as células de defesa resolvem atacar a tireoide. Daí, pode haver uma diminuição na produção de seus hormônios — quadro conhecido como **hipotireoidismo**.

Outras condições autoimunes que podem surgir:

⦿ **doença celíaca**, quando a ingestão de glúten provoca inflamações que danificam o intestino.

⦿ **doenças inflamatórias intestinais**, como retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

⦿ **alopecia areata**, quando as células de defesa arrasam os folículos pilosos do couro cabeludo.

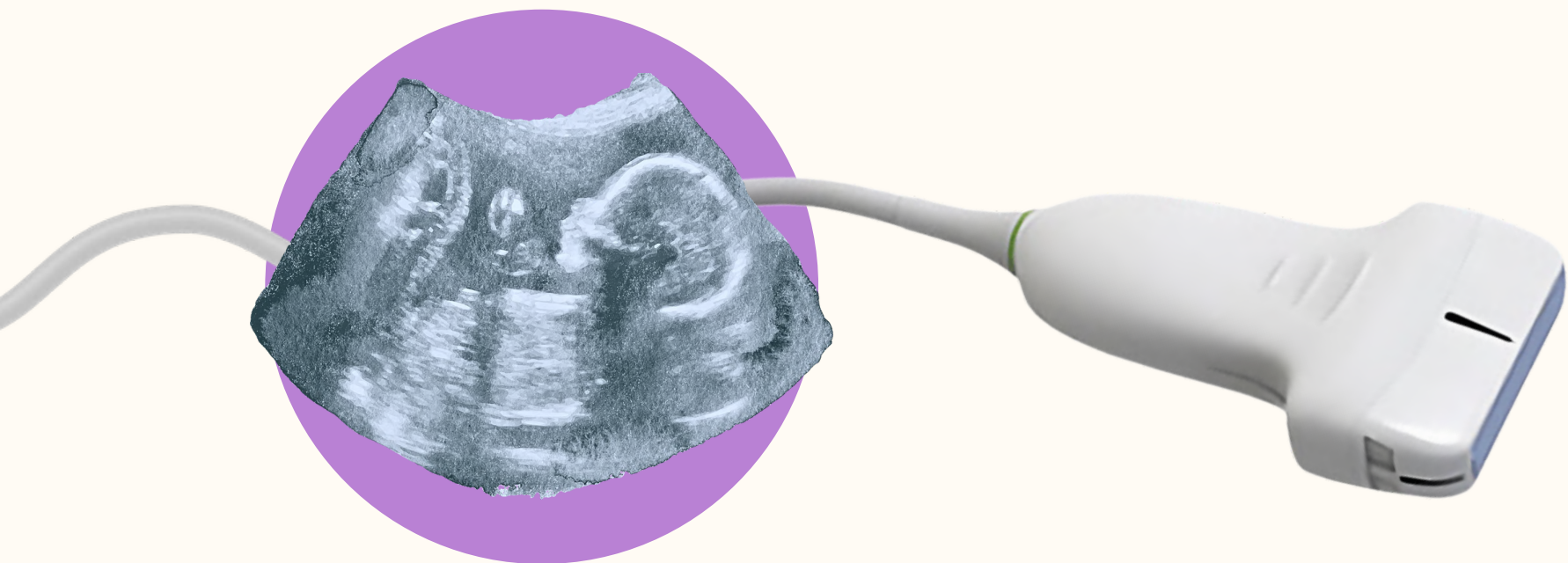
⦿ **diabetes tipo 1**, em que as vítimas dos ataques do sistema imune são as células produtoras de insulina no pâncreas.



Alimentação equilibrada e estilo de vida ativo

Essa dobradinha faz bem para a saúde de qualquer pessoa — e, em quem tem a síndrome de Turner, ela pode ser ainda mais importante, evitando o ganho de peso excessivo. Isso porque, na paciente, já há um risco aumentado de ter **colesterol alto e diabetes tipo 2**.

O aumento das enzimas do fígado também é comum. Ele pode ser provocado pelo acúmulo de gordura nas células desse órgão ou por alterações em seus vasos.



Como é o diagnóstico

Para confirmar a síndrome de Turner é feito o **exame de cariótipo, ou cariotipagem**. Esse teste genético aponta o número de cromossomos e identifica anomalias na estrutura deles, como o tal pedaço faltando.

O que varia bastante é o momento do diagnóstico. Às vezes, os médicos percebem **alterações no ultrassom quando o bebê ainda está na barriga da mãe**, como um inchaço nas mãos e nos pés ou o acúmulo de líquido atrás do pescoço, que atrapalha, inclusive, a implantação das orelhas — elas podem ficar mais para baixo nas bebês com Turner.

Às vezes, porém, o pré-natal não é feito tão certinho ou não havia nada mesmo que desse

para enxergar no ultrassom. Mas **talvez a recém-nascida tenha alterações**, como o pescoço alado, criando a suspeita.

A oportunidade seguinte é **desconfiar quando a criança não cresce como o esperado**. Só que há casos em que isso não chama tanto a atenção — quando, por exemplo, os pais já não são muito altos.

Desse modo, o diagnóstico é postergado até, quem sabe, alguém notar que **a menina está demorando para entrar na puberdade**. Ou quando o cardiologista, por causa de alguma **alteração cardiovascular**, resolve investigar se não seria um caso de Turner.

No extremo, existem mulheres que só descobrem a síndrome quando enfrentam **dificuldade para engravidar**.



Após a confirmação

A partir do momento em que a cariotipagem confirma essa síndrome genética rara, o acompanhamento será para o resto da vida, com exames e avaliações de tempos em tempos para flagrar eventuais manifestações. Afinal, quanto mais cedo elas forem tratadas, melhor. O tratamento precoce minimiza as possíveis complicações.

O acompanhamento adequado da síndrome de Turner permite que a mulher tenha uma vida plena e produtiva, geralmente com poucas limitações.

CAPÍTULO 5

Atipia genital



ATIPIA GENITAL

Quando a genitália não se parece exatamente com a de uma pessoa do sexo feminino, nem do sexo masculino, é preciso agir depressa, até para evitar o risco de morte.

Uma emergência médica e psicossocial

A criança nasce e, olhando para sua genitália, há uma primeira estranheza: ela não se parece, como de hábito, feminina. Tampouco masculina. O clitóris pode ser aumentado a ponto de se confundir com um pênis. Ou, no caso de meninos, a uretra, em vez de desembocar na glândula, pode estar na região do períneo, onde se localizaria se fosse uma menina.

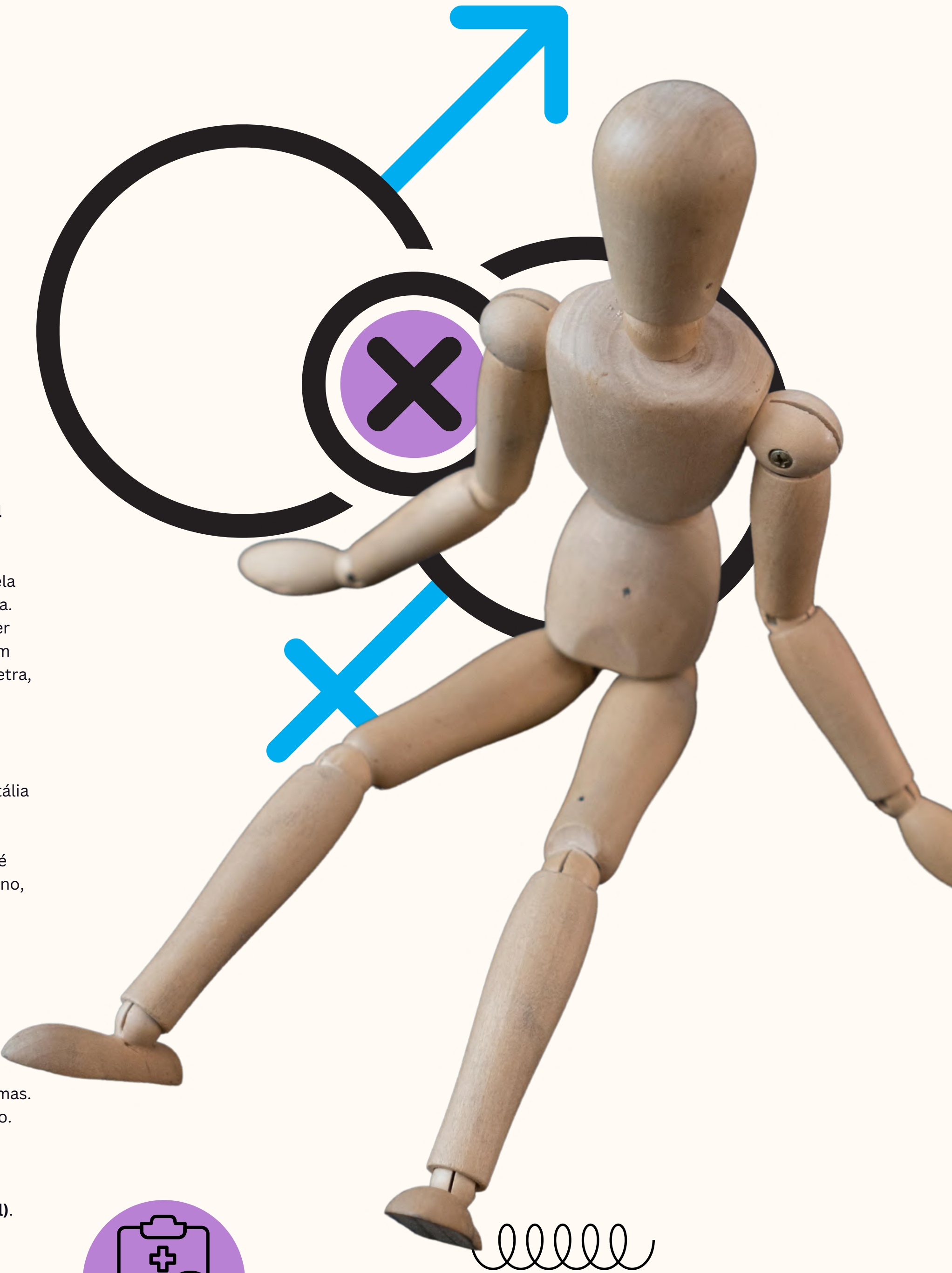
Existem casos, inclusive, em que a genitália é toda masculina, com a aparência de um pênis mas sem os testículos na bolsa escrotal. Imagine se essa criança é registrada como sendo do sexo masculino, quando biologicamente ela é um bebê do sexo feminino, com ovários e útero! Mudar esse registro depois costuma ser desgastante.

O paciente e a família enfrentam discriminação e estigma profundos. Muitas vezes os pais escondem o diagnóstico até das pessoas mais próximas. Mas isso é apenas um pedaço do enredo.

A atipia genital faz parte de um grupo de condições genéticas raras, as **DDS (diferenças do desenvolvimento sexual)**. Ela é uma emergência médica — não só para orientar a atribuição do sexo, mas para evitar que o bebê morra por insuficiência dos hormônios das glândulas suprarrenais, que são vitais.

Ambiente ideal

O diagnóstico e o tratamento da atipia genital devem ser realizados com muita ética, em um hospital terciário, isto é, em uma instituição preparada para atender casos de alta complexidade,



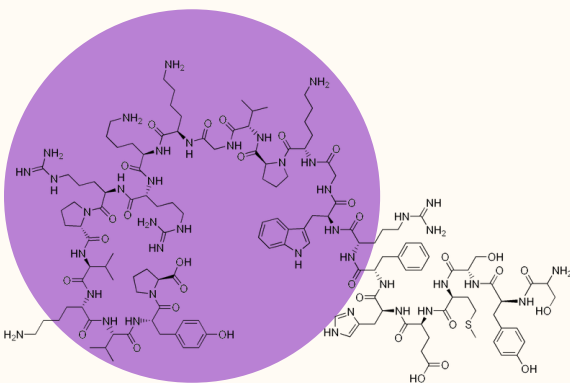
com o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas e metabologistas pediátricos, geneticistas, urologistas, ginecologistas, psicólogos e outros profissionais de saúde.

O cuidado clínico deve ser indissociável de uma abordagem que combata ativamente a marginalização do paciente e da família.

O envolvimento das suprarrenais

O motivo da atipia genital pode estar nas adrenais, duas pequeninas glândulas sobre os rins — aliás, justamente por causa dessa localização, elas também são chamadas de suprarrenais.

A dupla secreta um hormônio essencial à vida: o **cortisol**. Entenda, a seguir, o que liga essa substância à atipia genital.

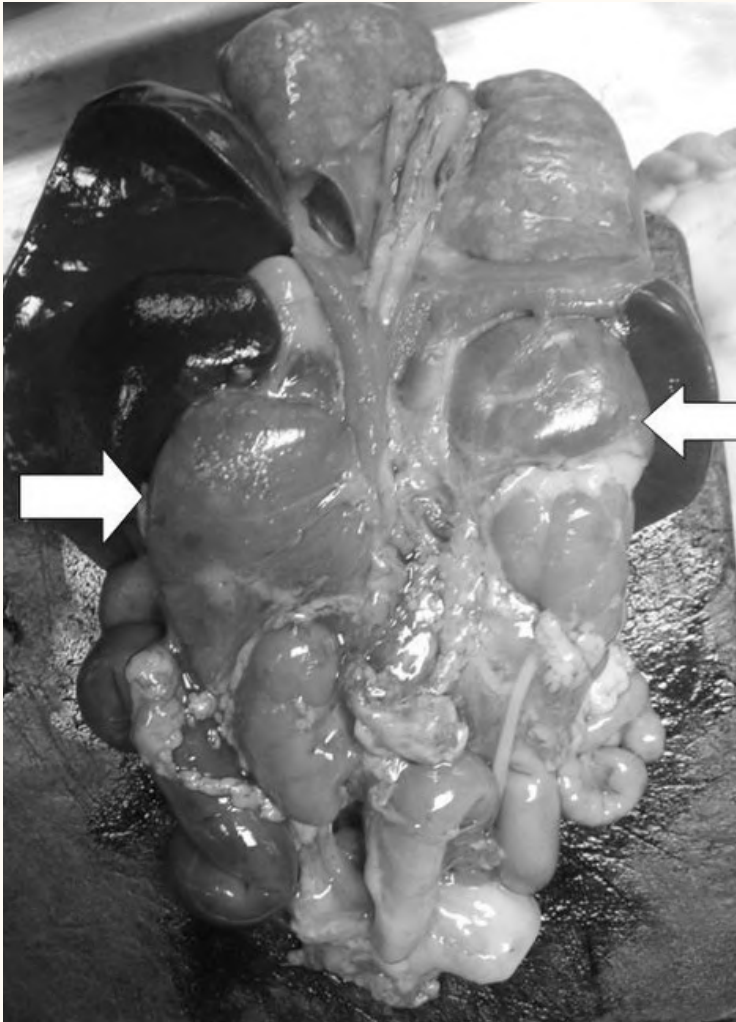


1. No feto

Lá pelos 2 ou 3 meses de gestação, o cortisol já começa a ser produzido. Se isso não acontece, a hipófise — glândula mestra, situada no cérebro — libera outro hormônio, o **ACTH** (hormônio adrenocorticotrófico).

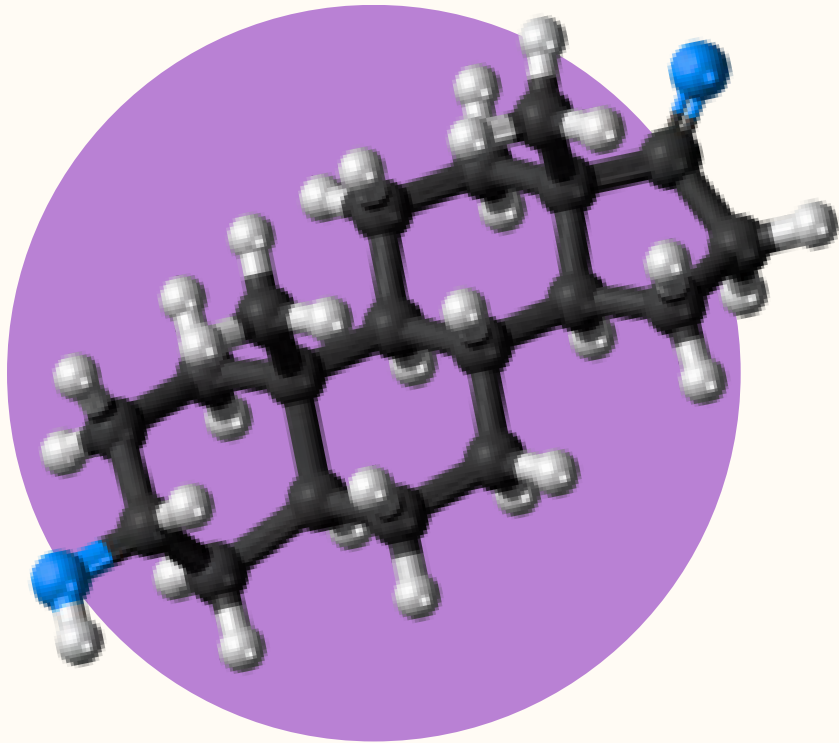
Sua função é cutucar as adrenais, ordenando que elas trabalhem mais e produzam o cortisol que está em falta.

Uma glândula adrenal com hiperplasia congênita. Journal of Medical Case Reports. 2008; 2 : 251. doi:10.1186/1752-1947-2-251



2. A hiperplasia adrenal congênita (HAC)

Obedecendo a ordem do ACTH, as glândulas adrenais fazem o que podem para produzir o tanto de cortisol de que o organismo precisa. Com a trabalhadeira, elas aumentam de tamanho (daí o termo "hiperplasia").

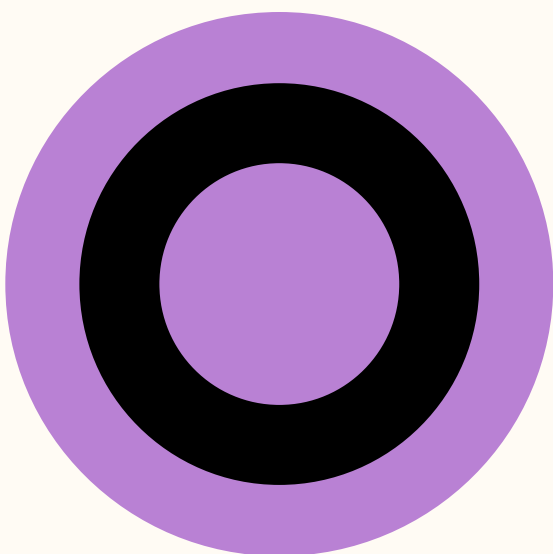


3. Produção de hormônios masculinos

O problema é que, se o ACTH sobe demais e acontece essa hiperplasia, o que se vê é uma espécie de desvio: em vez de liberar cortisol, as glândulas suprarrenais aumentam muito a produção dos andrógenos, isto é, dos hormônios masculinos.

4. A virilização dos fetos femininos

O excesso de andrógenos desencadeia a masculinização da genitália dos fetos femininos. O clitóris cresce e pode ocorrer, ainda, uma fusão dos lábios genitais, lembrando uma bolsa escrotal.

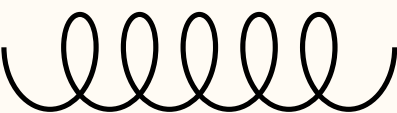


E o que acontece com os os meninos?

No caso dos fetos masculinos com hiperplasia adrenal congênita, os genitais não sofrem mudança. Às vezes, o pênis aumenta de tamanho e só. Afinal, os hormônios masculinos é que os diferenciam para que fiquem com a aparência de sempre.

Por triste ironia, isso pode ser um azar. Entenda: como os genitais masculinos são bem típicos, muitas vezes ninguém desconfia que aquela criança tem a hiperplasia adrenal congênita, enquanto sua vida está sendo fortemente ameaçada.

Em todo o mundo, 75% dos casos de hiperplasia adrenal congênita são em meninas e apenas 25% em meninos. Uma das explicações para a minoria masculina é que, infelizmente, os garotos morrem antes do diagnóstico, porque sua genitália não levanta a suspeita.



A hiperplasia adrenal acomete 1 em cada 15 mil bebês nascidos vivos.

Restos de adrenais nos testículos

Os testículos e as adrenais têm a mesmíssima origem embrionária. Isso faz com que, às vezes, sobre um restinho de adrenal grudado no testículo.

A questão é que, quando o ACTH aumenta demais, esses restos também crescem. É o que se vê em, mais ou menos, metade dos rapazes com hiperplasia adrenal congênita.

Na vida adulta, esse quadro é capaz de afetar a produção de espermatozoides e levar à infertilidade. É complicado cogitar a cirurgia para remover o pedaço colado de glândula porque geralmente ele se encontra em uma região crucial para a irrigação dos testículos e ninguém vai querer lesioná-los.



O risco de desidratação

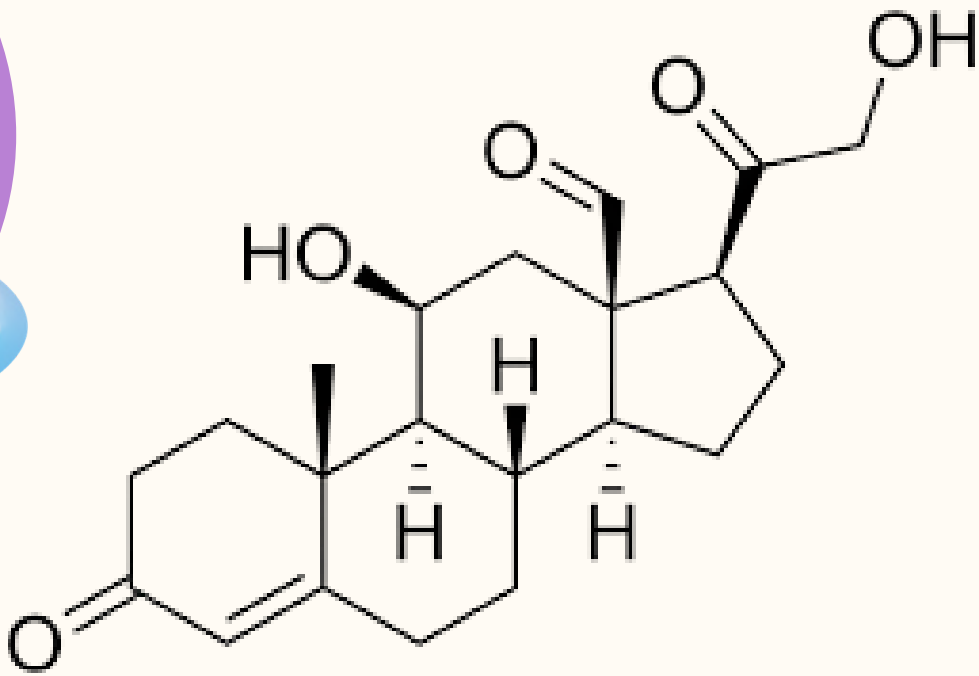
Existem duas formas de hiperplasia adrenal congênita:

⊙ **Viralizante simples**

No caso, as meninas têm genitais virilizados, mas o organismo delas não perde sal porque a produção de outro hormônio das adrenais continua suficiente. Estamos falando da aldosterona, que regula o sódio em nosso corpo. O bebê, portanto, **não corre perigo de vida**. Pena que casos assim sejam a minoria.

⊙ **Perdedora de sal**

É a forma mais frequente. Nela, além da produção de cortisol deixar a desejar, há uma deficiência grave da aldosterona. Logo, o organismo não segura o sal que o ajudaria a reter líquido. Daí, a criança sofre crises de desidratação, podendo morrer.



Sinais de alerta

Os pais precisam reconhecê-los depressa para buscar, sem perda de tempo, um serviço de saúde que saiba o que precisa ser feito.

⊙ No início, a perda de sal e a desidratação causam **náusea e inapetência**. A criança para de se alimentar.

⊙ **Ela pode vomitar**, o que agrava ainda mais a perda de líquido.

⊙ Na sequência, fica **sonolenta**, até porque, com a fuga do sódio, há uma **queda da pressão arterial**.

⊙ O passo seguinte, infelizmente, pode ser **choque e morte**.



O teste do pezinho flagra a doença

Em cerca de 95% dos casos de hiperplasia adrenal congênita, o problema é a **deficiência de uma enzima conhecida por 21-hidroxilase**. Isso pode ser flagrado na triagem neonatal, isto é, no teste do pezinho.

O desafio em algumas regiões do Brasil, porém, é ter o resultado a tempo para a criança ser identificada antes de sofrer uma crise de desidratação por perda de sal.

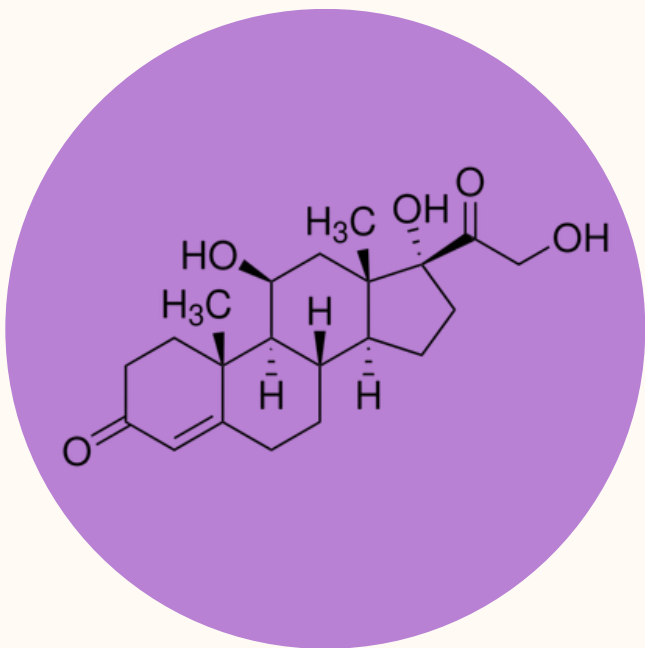
Existem bebês em que essa crise surpreende após dois ou três dias do nascimento. Mas outros conseguem sustentar um pouco a situação por uns 90 dias, às custas de um ACTH nas alturas, até essa estratégia do organismo não dar mais conta.



Herança dos pais

A deficiência da 21-hidroxilase é uma doença autossômica recessiva. Significa que o pai precisa ter a alteração genética que leva a essa condição a mãe, também. Quando os dois geram uma criança, a probabilidade de ela ser afetada é de 25%.

Quando o médico vê uma criança com atipia genital, ele deve pedir um ultrassom. Se o exame mostrar o útero e os ovários, o diagnóstico de hiperplasia adrenal praticamente está feito. Porque não existe outra condição capaz de masculinizar a genitália de um bebê do sexo feminino.



O tratamento com hidrocortisona

Uma vez que o bebê tem hiperplasia adrenal, ele precisa receber hidrocortisona, uma molécula igualzinha ao cortisol que a gente produz.

As versões sintéticas do corticoide são evitadas nessa fase porque têm uma ação muito mais prolongada e, com isso, atrapalham o crescimento infantil.

Como a medicação é para a vida inteira, quando a pessoa se torna adulta — ou a partir do momento em que para de crescer —, a hidrocortisona pode ser trocada por um corticoide de ação prolongada, até por praticidade. Afinal, como seu efeito dura menos, a hidrocortisona precisa ser dada três vezes ao dia.

Balanço delicado

No início, é preciso paciência até acertar a dosagem da hidrocortisona, que costuma ser mais alta nas primeiras semanas.

Se, porém, a mesma dose desse glicocorticoide continua sendo dada depois, o crescimento infantil pode ser inibido, o que não é bom.

Por sua vez, glicocorticoide a menos faz os níveis de hormônios masculinos subirem. Daí, as meninas podem apresentar um quadro de virilização mais intenso — o clitóris cresce ainda mais, surgem pelos e espinhas pelo corpo...

A falta de hidrocortisona oral no Brasil

Remédio barato — mas valioso para a saúde das crianças com essa condição rara e complexa —, **lamentavelmente a hidrocortisona oral vive em falta no país**. Uma exceção são os pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Universidade de São Paulo), que passou a produzir o medicamento para fornecê-lo.

Sua escassez é um problema de saúde pública que precisa ser enfrentado e a **SBEM** sempre se posiciona com veemência em defesa de melhorar o seu acesso.



Um cartão que salva vidas

Os pais ou responsáveis devem pedir à equipe que cuida da criança um cartão explicando que ela tem hiperplasia adrenal congênita. E, em uma situação de internação, por exemplo, insistirem para que ela continue recebendo corticoide.

Isso porque, infelizmente, muita gente desconhece essa condição rara e hesita em dar corticoide para uma criança, especialmente quando ela está com alguma infecção, com medo de o remédio diminuir a imunidade. Com a recusa, o risco de desidratação grave fica pairando no ar.



Outras causas de atipias genitais

Existem perto de **20 tipos de DDS (diferenças do desenvolvimento sexual)**. A deficiência de 21-hidroxilase discutida até aqui, que leva ao problema na produção de cortisol, causa apenas um deles, o mais frequente.

Porém, existem meninos que nascem com a genitália feminilizada por causa de doenças raras que prejudicam a produção ou a ação da testosterona na formação do feto.

Para dar um exemplo, sem esse hormônio masculino produzido pelos testículos, a uretra estará no mesmo local onde ficaria em uma genitália feminina, isto é, no períneo.

Caso de plástica?

A maioria das crianças com atipia poderia se beneficiar com uma plástica nos genitais, desde que ela seja realizada por um cirurgião altamente especializado para preservar a sensibilidade da região.

A boa notícia é que as técnicas vêm evoluindo e essa preservação é cada vez mais possível. No entanto, o tema segue sendo delicado.

A maioria dos serviços faz a intervenção cirúrgica entre os 2 e os 4 anos de idade. No entanto, há a disseminação da ideia de que não se deve operar uma criança com atipia genital, sendo melhor esperar ela se tornar adulta para decidir de qual sexo biológico quer seus genitais, sendo capaz de concordar, ou não, com o procedimento cirúrgico.

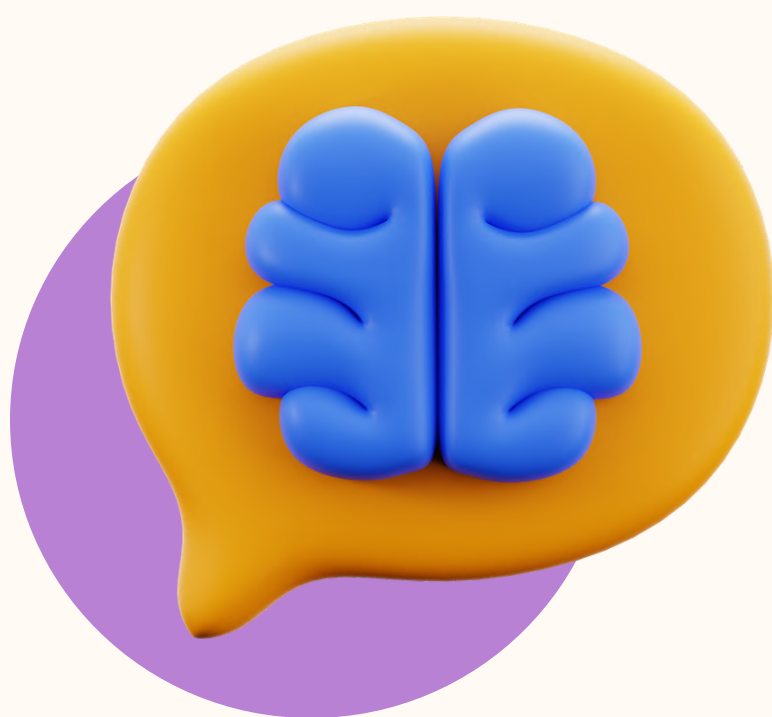
Não deixa de ser válido evitar cirurgias precoces e irreversíveis sem necessidade médica urgente. Porém, em avaliações, 98%

dos pacientes que foram operados na fase adulta afirmam que gostariam de ter passado pelo procedimento quando eram crianças, o que teria prevenido, inclusive, episódios constrangedores de estigma. E isso também merece reflexão.

O clitóris aumentado

Quando o corpo de uma menina é virilizado por causa da ação dos andrógenos na fase fetal, os cirurgiões plásticos até conseguem, por exemplo, transformar o que parecia uma bolsa escrotal em grandes lábios. Porém, é bem mais complicado mexer com o clitóris, por onde passam nervos importantes para o prazer feminino.

A questão é que o tratamento precisa mesmo ser cirúrgico. Isso porque, uma vez aumentado pela força dos hormônios masculinos, o clitóris não regride. Ou melhor, ele pode diminuir um pouco com o início do tratamento com corticoide, mas essa redução se limita a meio centímetro e olhe lá.



Acompanhamento psicológico

Ele deve ser iniciado assim que a criança nasce, dando suporte à família. Até porque o diagnóstico depende de exames que podem levar alguns dias. E esse limbo, sem resposta sobre o sexo da criança e o que ela tem, costuma ser angustiante.

Em seguida vêm outras dificuldades — de aceitação, de discriminação, até de contar para a família. Há relatos de que pais de crianças com DDS, na sala de espera, preferem dizer que o filho tem alguma doença grave, como um problema cardiovascular, em vez de comentar que ele tem uma atipia genital, porque não sabem como lidar com a situação e as possíveis reações ao seu redor.

Mais tarde, se a criança percebe que sua característica é muitas vezes escondida da própria família, ela se sente ainda mais estigmatizada. O silêncio torna-se pesado, capaz de piorar as coisas.

Para falar do assunto

Em uma conversa sobre atipia genital, todos nós devemos evitar termos ultrapassados e estigmatizantes, como “pseudo-hermafrodita” ou “genitália ambígua”, porque eles reforçama a impressão de que existe uma anormalidade. E não existe: o que há é uma variação do desenvolvimento fetal.

Quando o diálogo é com um profissional de saúde, familiares e pacientes têm o direito a um ambiente seguro, privativo. Assim como a receber tempo e atenção para tirar todas as suas dúvidas e compartilhar seus desafios.

A atipia genital é uma diferença no desenvolvimento do corpo como qualquer outra. Ninguém precisa ter vergonha.



A família deve conversar com a criança sobre a sua condição clínica. Isso é fundamental para ela ter desenvolvimento saudável.

CAPÍTULO 6

Deficiência congenita do hormônio do crescimento



QUANDO O NÚMERO NA FITA MÉTRICA DEMORA A MUDAR

Quando a criança passa a crescer bem menos do que o esperado ou até mesmo para de crescer, isso é sinal de mais uma doença rara.

Além de crescer

O nome já diz tudo: o hormônio do crescimento é essencial para o indivíduo, do momento em que nasce até o final de sua adolescência, ganhar centímetros de altura, cumprindo o que estava em sua programação genética para ficar com uma estatura parecida com a dos seus pais.

Mas esse hormônio também tem outras funções na própria infância. E, mesmo quando a gente para de crescer, ele continua sendo importante — por exemplo, para a manutenção da massa óssea e para ajudar no equilíbrio da composição corporal, aumentando a massa muscular enquanto diminui a gordurosa.

Se acontece de o hormônio do crescimento estar em falta desde o nascimento — quando a gente diz que o problema é congênito —, a razão está na **hipófise**, glândula **também chamada de pituitária**, na base do cérebro. Ela é a “fábrica” deste e de outros tantos hormônios.

Qual seria a causa

A pergunta é: o que faz a hipófise deixar de produzir esse hormônio isoladamente ou, às vezes, ele e mais outros? A aposta é que existam mutações em genes envolvidos com a formação dessa glândula mestra, com a produção dos hormônios ou com a sua ação.

Porém, as mutações conhecidas até agora são encontradas em 10% a 15% dos casos apenas. O resto continua intrigando, sem que a ciência aponte exatamente o que estaria por trás.

A prevalência dessa deficiência hormonal chega a ser de 1 para cada 10 mil crianças.



Desde o berço

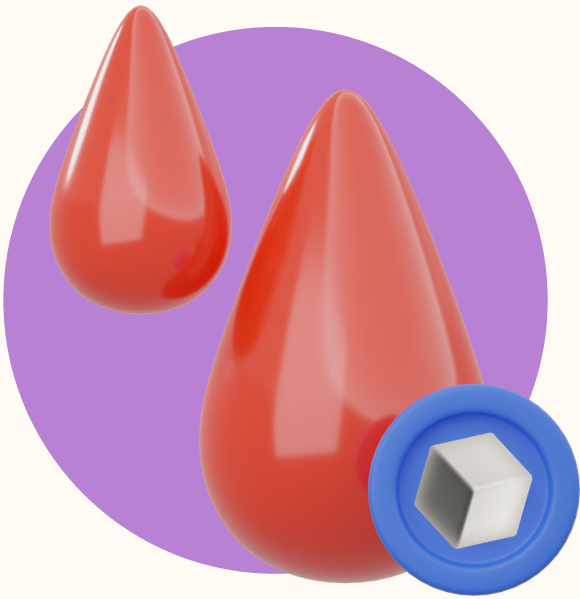
Quando a criança nasce com essa deficiência congênita, ela geralmente tem um tamanho normal, próximo do de seus companheiros no berçário. No entanto, podem surgir pistas, capazes despertar a desconfiança de que ela teria essa condição rara. Duas delas que chamam a atenção:



⦿ Icterícia prolongada

É relativamente comum um recém-nascido ficar com a pele amarelada, tingida por uma substância chamada bilirrubina, que seu fígado ainda imaturo nem sempre consegue processar tão bem, fazendo com que se acumule nos tecidos.

No entanto, no bebê com deficiência congênita do hormônio do crescimento, sem que a gente saiba direito por quais mecanismos, essa icterícia acaba se prolongando. Em vez de começar a atenuar lá pelo 4.º dia de vida, ela só vai amenizando mais adiante, depois de uns dez dias.



⦿ Hipoglicemia

A queda nos níveis de glicose no sangue pode acontecer ainda na maternidade. Às vezes, é um quadro leve. Outras vezes, mais preocupante.

A gente precisa se lembrar que o hormônio do crescimento é o que, na endocrinologia e metabologia, a gente chama de contrarregulador da insulina, aquele hormônio do pâncreas que coloca a glicose presente na circulação para dentro das células.

Ou seja, quando há um estresse ou qualquer outra situação capaz levar o organismo consumir mais glicose, tirando-a do sangue, o hormônio do crescimento estimula o fígado a liberar estoques desse açúcar, evitando a queda na circulação. Mas claro que, sem ele, essa queda pode acontecer. E, não raro, acontece.



A partir de 1 ano

É depois do primeiro aniversário que o crescimento passa a ser muito afetado pela falta do hormônio. Estamos falando de crianças muito pequenas, nitidamente menores que as outras da mesma idade.

A desaceleração do crescimento costuma ser percebida não só pela família, mas pelo pediatra.



No que o pediatra repara

Estes são bons motivos para investigar se há uma deficiência de hormônio de crescimento:

⦿ Se a criança **para de crescer ou se passa a crescer menos** que o esperado.

⦿ Se a curva de crescimento está muito **abaixo da curva de crescimento do pai e da mãe.**

⦿ Se ela tem crises de **hipoglicemia.**

⦿ Se já teve **convulsão** ou crise **epilética.**



Jeitinho de querubim

Na infância, o menino ou a menina com a deficiência de hormônio do crescimento começa a exibir uma quantidade maior de **gordura na barriga**.

A criança também tende a ter uma **testa mais alongada**, que os médicos chamam de “fronte olímpica, acompanhada de um rosto pequenino. Daí que a feição do paciente muitas vezes é descrita na literatura como **“face de querubim.”**

Um endocrinologista metabologista, só de ver uma criança baixinha e muito delicada — geralmente a voz também é mais fina, quase angelical —, com barriga rechonchuda e esse rosto típico já suspeita da deficiência congênita.



Como é feito o diagnóstico

A partir da suspeita clínica, o médico pede uma dosagem hormonal. Mas atenção: **não adianta medir o hormônio do crescimento**. Isso porque ele flutua muito ao longo do dia — faz um pico, depois cai, então sobe de novo para daí despencar outra vez.

A saída, então, é dosar o **IGF-1** (sigla do inglês para "fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1"). Ele é um hormônio produzido pelo fígado sob o comando do hormônio do crescimento. Só que o IGF-1 é muito mais estável. Então, pode refletir se está tudo bem, ou não.

Os endocrinologistas pediátricos contam com tabelas que mostram os valores de referência de IGF-1 por idade. Quando estão baixos, eles apontam indiretamente a deficiência do hormônio do crescimento. Aí, os especialistas podem pedir outros testes para avaliar melhor cada caso.

Se os valores do IGF-1 estão baixos, dá para deduzir que existe uma deficiência de hormônio do crescimento que, afinal, é quem comanda sua produção.



Tratamento com ótimos resultados

A reposição do hormônio de crescimento pode começar a partir do diagnóstico, mas essa decisão deve ser individualizada. E é importante que ela comece cedo para evitar que a estatura final fique muito baixa, com cerca de 1,40 metro ou menos.

Aliás, não é só isso: o tratamento adequado evita aquele acúmulo de gordura abdominal, que no futuro poderá prejudicar a saúde, além de garantir mais massa óssea e muscular.

Como ele é feito
O hormônio de crescimento sintético é aplicado na camada subcutânea por meio de “canetinhas” com uma agulha bem fina. A dose vai sendo ajustada ao longo do tempo, conforme o peso e a superfície corporal da criança.

Existe uma tecnologia que permite a aplicação semanal, o que facilita bastante a vida.

Porém, no Brasil a maior parte dos pacientes ainda é tratada com aplicações diárias. Esta é, inclusive, a forma de reposição de hormônio do crescimento oferecida no país pelo SUS (Sistema Único de Saúde) quando o menino ou a menina tem essa condição rara.

Ela é disponibilizada em todos os estados brasileiros no setor de medicação de alto custo. Mas, como nem tudo é perfeito, são frequentes as queixas de falta de estoque de hormônio do crescimento na rede pública — e, às vezes, não só nela.

O SUS oferece o tratamento com hormônio do crescimento, como medicação de alto custo, quando a criança tem diagnóstico confirmado de deficiência congênita.



Até quando?

Normalmente, o tratamento é realizado até os exames acusarem, na adolescência, o fechamento da placas de crescimento nas extremidades dos ossos — sinal de que não adiantará mais repor a substância porque aquele jovem já parou de crescer.

No entanto, há países que indicam que a reposição continue até o indivíduo completar 25 anos, idade estimada do pico de massa óssea, assegurando que ele terá uma preciosa reserva de osso no futuro.

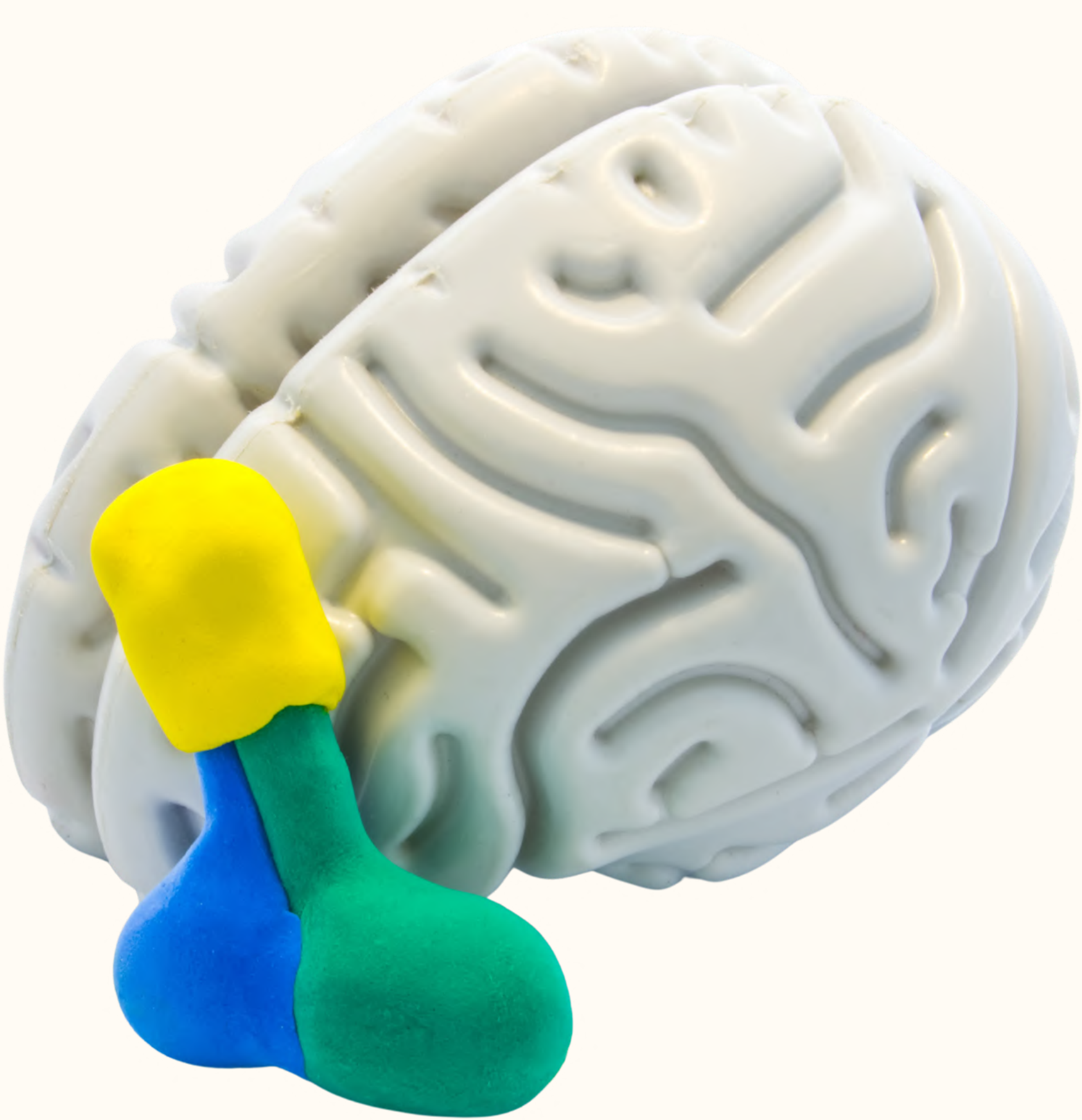
Efeitos adversos

Eles quase nunca são observados. Vale frisar que o tratamento é extremamente efetivo e seguro. Ainda assim, vamos listar as poucas queixas em relação à reposição, frisando que elas são bem raras

☉ **Dor de cabeça forte.** Quando ela ocorre, acompanhada de enjôo e visão borrada, o médico precisa investigar se existe algum problema no nervo ótico imediatamente e, em alguns casos, fazer exames de imagem e de punção lombar. Mas, na maioria das vezes, a dor de cabeça passa quando a dosagem de hormônio do crescimento é reduzida ou quando o tratamento é interrompido por algum tempo.

☉ **Resistência à insulina e até mesmo diabetes.** Lembre-se que o hormônio do crescimento favorece a liberação de glicose no sangue. Ainda assim, não há estudos afirmando que haveria uma relação de causa e efeito como diabetes. É possível que existam muitos outros fatores.

☉ **Problema na cabeça do fêmur.** É como se houvesse um deslizamento entre o quadril e esse osso na coxa. Isso é, de fato, bem doloroso. Mas calma: este é outro problema muito raro. Na verdade, todos esses efeitos adversos raramente aparecem.



Quando há outras deficiências junto

Neste capítulo, abordamos a deficiência isolada do hormônio de crescimento. Porém, muitas vezes a falta dessa substância é combinada com a de outros hormônios produzidos pela hipófise, ou pituitária.

Desse modo, existem pessoas com pouco hormônio do crescimento e, ao mesmo tempo, com falta do hormônio que estimula a tireoide. Chamado de **TSH**, ele também é secretado por essa glândula lá no cérebro.

Assim como existem meninos e meninas que, além de terem pouco hormônio do crescimento, carecem de hormônios que controlam os testículos ou os ovários, também por conta de alterações na hipófise Talvez, no combo, exista ainda a deficiência do ACTH, mais um hormônio hipofisário, este encarregado de regular as glândulas suprarrenais. E por aí vai.

O endocrinologista metabologista, então, precisa atacar todas as deficiências de uma

vez, o que torna o tratamento muito mais complexo. As combinações de deficiências hormônios da hipófise (ou pituitária, se preferir) podem ser as mais diversas. Mas saiba: nelas, a deficiência de hormônio do crescimento está presente quase sempre.

Entre as doenças raras na área da endocrinologia e metabologia, a deficiência do hormônio do crescimento é uma das que deixam o especialista mais gratificado. Isso porque o resultado do tratamento feito da maneira correta é realmente excelente, capaz de restaurar o potencial de crescimento de uma criança.

CAPÍTULO 7

Síndrome de Li-Fraumeni



QUANDO AS CÉLULAS FICAM SEM REPARO

Uma mutação genética abre a brecha para que células defeituosas se multipliquem, favorecendo vários tipos de câncer. Entre eles, o carcinoma adrenal.

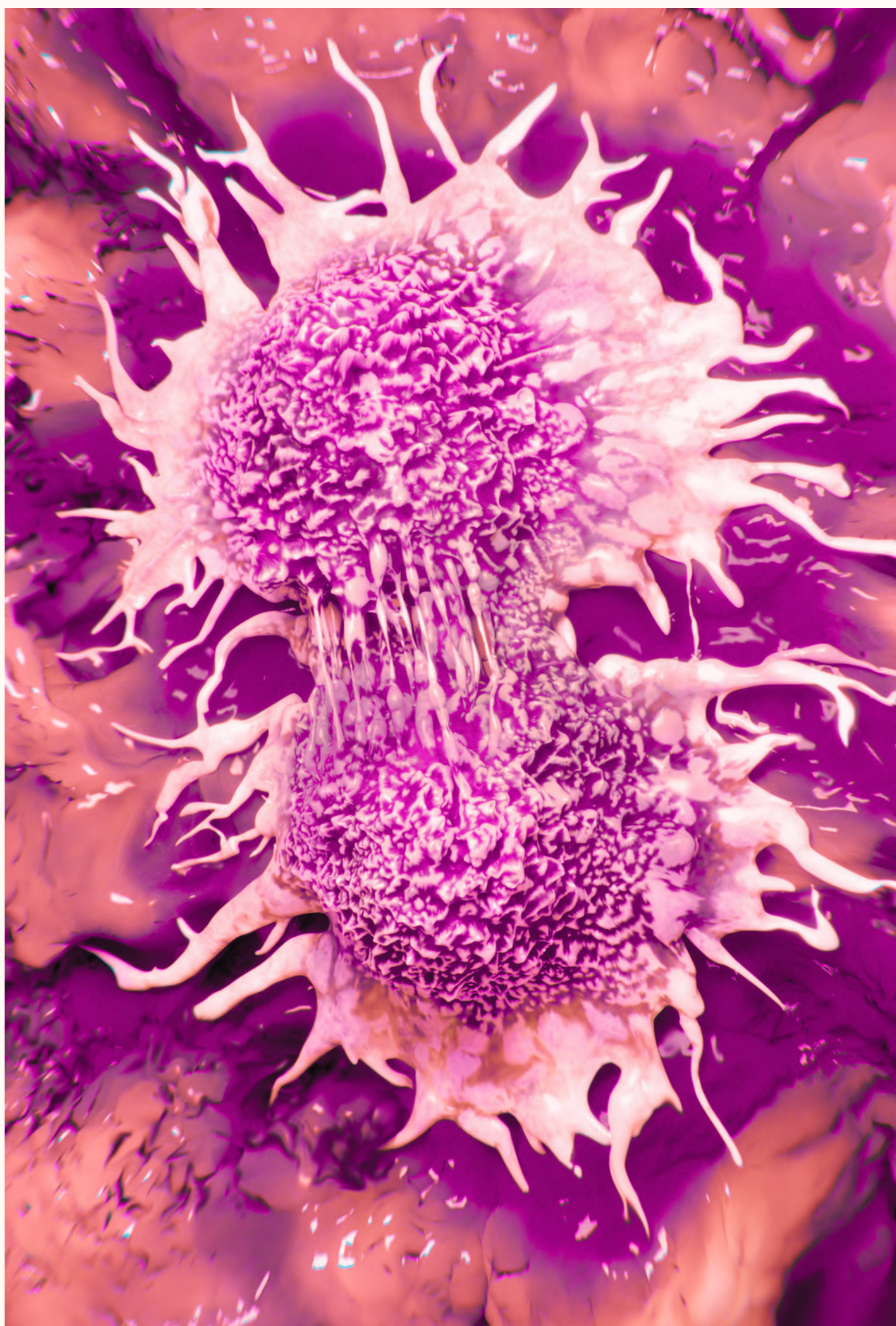
Se, quando uma célula se divide, acontece algo de errado, havendo o risco de ela se tornar maligna, felizmente existe um gene, o **TP53**, para salvar a situação.

Ele produz uma proteína, a **p53**, capaz de reparar danos no material genético da célula defeituosa. E, se por acaso essa proteína não consegue corrigir tudo o que é necessário, ela então induz aquela célula que está se malignizando a se suicidar, evitando que dê origem a um tumor.

Portanto, sem o trabalho desse gene guardião, uma pessoa poderia ter vários cânceres ao longo da vida. E aí é que está: a síndrome de Li-Fraumeni é uma condição rara em que ocorrem alterações, ou mutações, justamente no tal gene TP53. Isso faz com que seu serviço de reparos falhe.

Consequentemente, as células podem seguir com defeitos, multiplicando-se de forma descontrolada, o que favorece o desenvolvimento de **diferentes tipos de câncer ao longo da vida**.

Aliás, a síndrome de Li-Fraumeni costuma levar ao aparecimento de tumores **em idades mais precoces** do que o habitual, inclusive na infância e na juventude. Trata-se de uma doença **hereditária autossômica dominante**. Isso quer dizer que basta o pai ou a mãe carregar a mutação no gene TP53 alterado para o filho ter 50% de probabilidade de apresentar a síndrome.



Mulheres com mutações no gene TP53 têm um risco 90% mais elevado de desenvolver diversos tipos de câncer ao longo da vida. Já homens, um risco 70% maior em relação à população geral. E cerca de metade desses tumores surge antes dos 30 anos de idade.

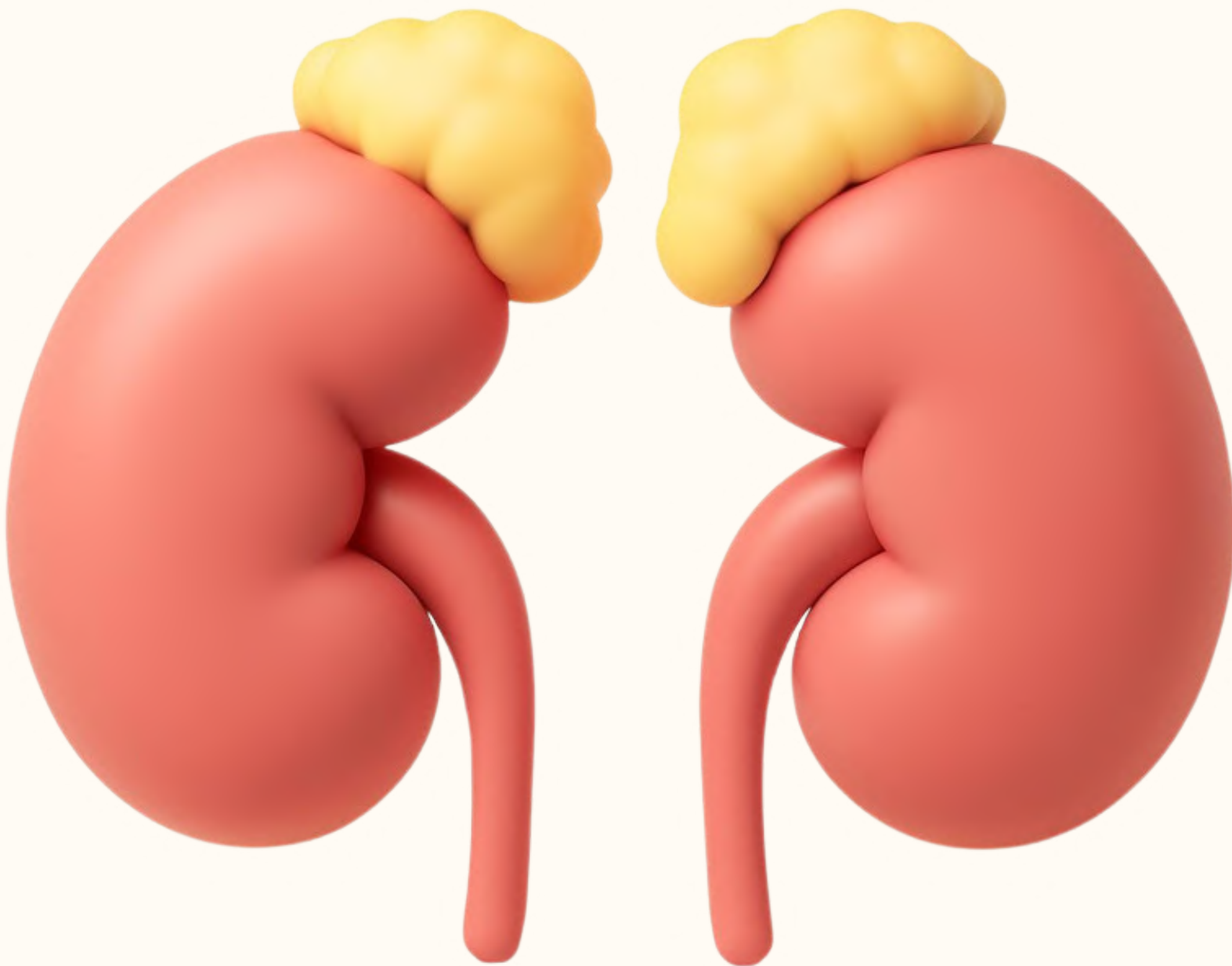
O elo entre síndrome de Li-Fraumeni e Endocrinologia

Entre os diversos tumores associados a essa síndrome, um deles merece atenção especial do ponto de vista endocrinológico: o **carcinoma adrenocortical**, também chamado de **carcinoma adrenal**.

Ele é um tumor maligno raro, que se desenvolve nas **suprarenais**, duas pequenas glândulas, menos valorizadas do que merecem, cada uma delas acima de um dos rins.

A doença surge em sua camada mais externa, o córtex, que é também a sua maior parte, a mais “gorducha”, responsável pela produção de **hormônios essenciais** para o funcionamento do organismo, como:

- **Cortisol**, relacionado ao metabolismo, à resposta ao estresse e ao controle da inflamação;
- **Aldosterona**, que ajuda a regular a pressão arterial;
- **Hormônios androgênicos**, ou seja, **masculinos**, como a androstenediona, testosterona e o SDHEA.



Na população geral, o carcinoma adrenal é muito raro, com uma incidência estimada entre 0,5 e 2 casos por 1 milhão de adultos a cada ano. No entanto, entre pessoas com Li-Fraumeni, esse tumor ocorre com muito mais frequência, afetando cerca de 6% a 13% dos portadores da síndrome.

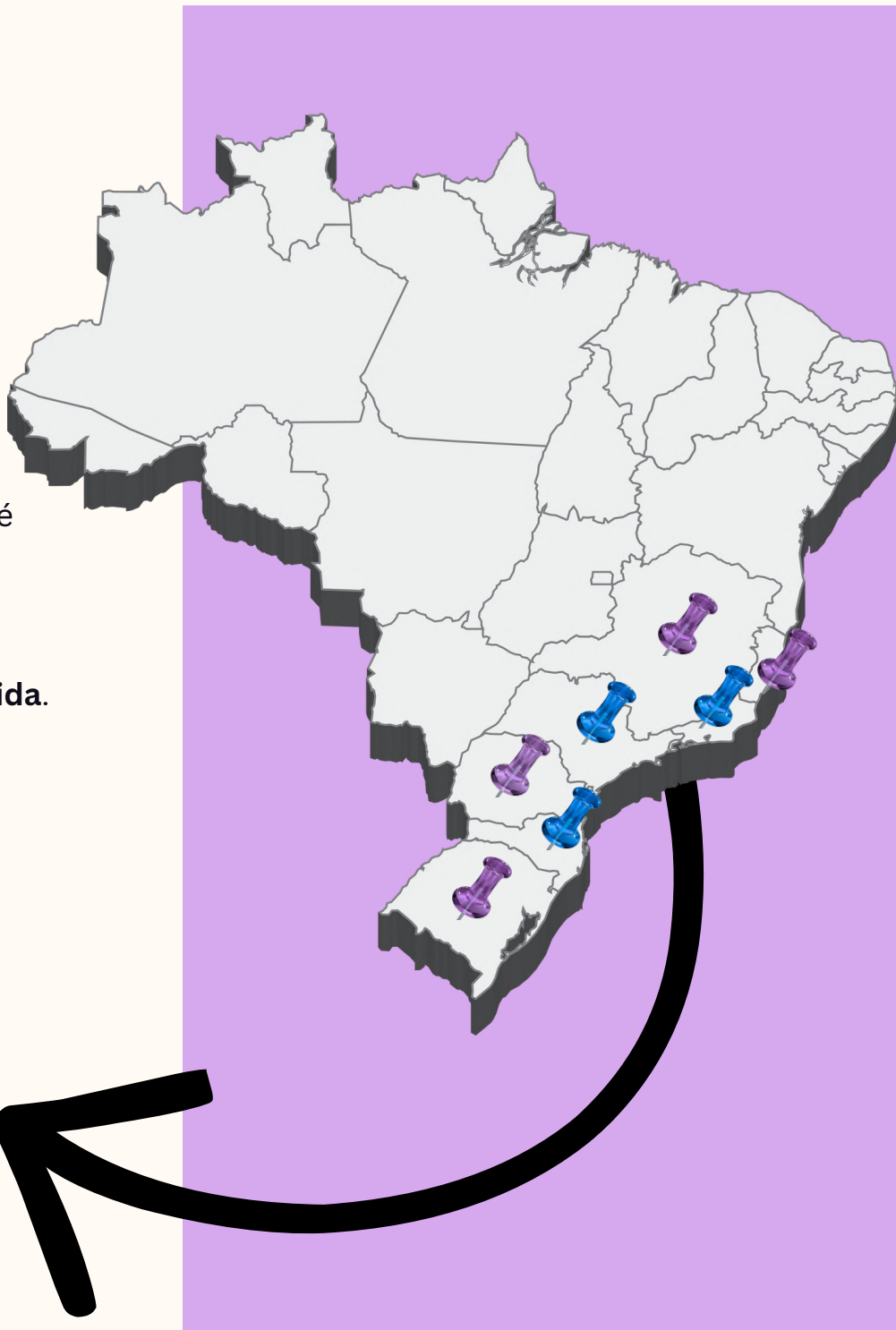


Picos em idades diferentes

O carcinoma adrenal apresenta uma distribuição característica por idade:

- Há uma concentração de casos na **infância**, especialmente **antes dos 5 anos de idade**. Existem casos até mesmo em bebês de poucos meses!
- Outro pico ocorre na vida adulta, **entre a quarta e a quinta década de vida**.

A presença de uma variante do gene TP53, muito encontrada no Sul e no Sudeste do país, aumenta significativamente o risco de carcinoma adrenal em crianças.



O cenário especial do Brasil

Nosso país ocupa uma posição única no estudo do carcinoma adrenal, principalmente em crianças. Isso porque, nas regiões Sul e Sudeste, **a incidência de tumores adrenocorticais pediátricos é de 10 a 15 vezes maior** que a observada em outros países.

Isso ocorre devido à presença de uma variante genética específica do gene TP53, chamada **p.R337H**, que é relativamente comum nessas regiões.

Essa variante tem um chamado **efeito fundador**, ou seja, foi herdada de um ancestral comum, de origem europeia, e se disseminou ao longo do tempo, especialmente durante o período das rotas dos tropeiros no Brasil colonial.



Sinais de alerta

Como as suprarrenais produzem hormônios, **muitos carcinomas adrenais se manifestam por alterações hormonais visíveis**, o que torna o endocrinologista metabologista um profissional-chave no diagnóstico precoce.

O que deve chamar a atenção:

⊙ **Acne**, crescimento precoce de **pelos** e aumento expressivo da **massa muscular em crianças**.

⊙ **Crescimento peniano inadequado** para a idade, em meninos.

⊙ **Virilização em meninas e mulheres**, com aumento do clitóris e engrossamento da voz.

⊙ **Ganho de peso excessivo**, especialmente com acúmulo de gordura no tronco.

⊙ **Estrias** largas e arroxeadas na pele.

⊙ Pequenas marcas de **hematoma** pelo corpo.

⊙ **Pressão arterial elevada**.

⊙ **Fraqueza muscular**.

⊙ **Alterações do humor**.

Esses sintomas podem indicar um aumento excessivo do cortisol (característico do que os endocrinologistas metabologistas chamam de síndrome de Cushing).

A produção exagerada desse hormônio corticoesteroide é que, no caso, tem a ver com o ganho de peso e com o aparecimento das estrias — e, aí, porque o cortisol além da conta deixa a pele fragilizada. Os vasos sanguíneos menores, os capilares, também se rompem por qualquer bobagem, daí as manchas roxas que parecem surgir à toa.

Não para por aí: o cortisol nas alturas está por trás da fraqueza muscular. Muitas vezes, o paciente não tem forças para erguer os braços, subir escadas, estender roupas no varal.

Já o aumento da massa muscular, o crescimento peniano, a acne e a virilização de meninas e mulheres têm a ver com a produção de uma quantidade maior de hormônios masculinos.

Por fim, é a quantidade elevada de aldosterona que acaba mexendo com a pressão. Se bem que o cortisol aumentado também contribui um pouco para isso.

Porém, em alguns casos o tumor não sintomas hormonais e termina sendo descoberto de forma incidental, em exames de imagem realizados por outro motivo qualquer. Ou, ainda, ele é capaz de se manifestar na forma dor abdominal, devido ao crescimento rápido da massa tumoral na glândula.



Para o diagnóstico

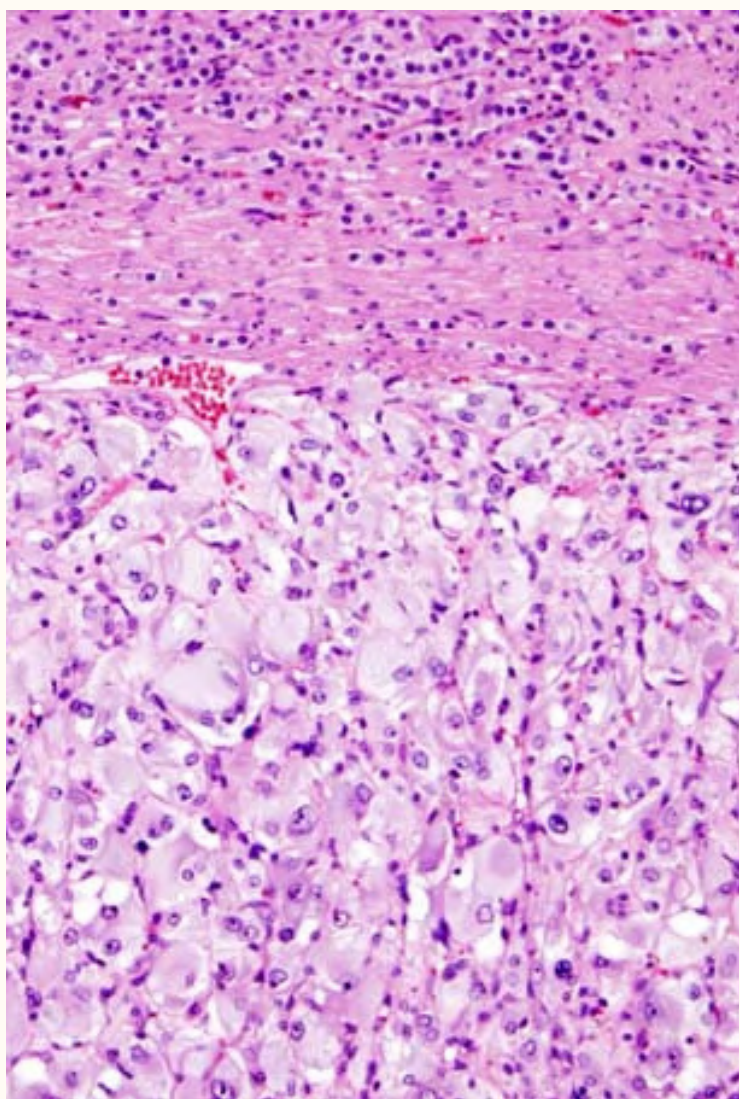
Quando alguém desconfia de um carcinoma adrenal, é essencial procurar um endocrinologista metabologista com urgência. A investigação orientada por esse especialista inclui exames hormonais detalhados e exames de imagem.

A suspeita de que é mesmo um tumor no córtex da glândula suprarrenal aumentará se ele tiver um tamanho maior que 4 centímetros, especialmente se tiver baixa quantidade de gordura, o que pode ser acusado pela tomografia.

Biópsias são contra-indicadas!

O grande problema do carcinoma adrenal é que ele se espalha pelo corpo com a maior facilidade. A punção da biópsia é capaz de romper a cápsula desse tumor, empurrando as células malignas como “sementes do mal”. Ou seja, a biópsia pode “plantar” uma metástase. Sem contar que a biópsia, neste caso, não ajuda muito: ela não é um exame bom para fazer esse diagnóstico.

Além disso, é de suma importância excluir a possibilidade de ser **feocromocitoma**, antes da realização de qualquer procedimento. Este é um tumor diferente, que nasce na medula adrenal, isto é, bem no miolinho da glândula. Acontece que se parece muito com o carcinoma adrenal quando você olha a imagem da tomografia. Mas esse outro tumor, o feocromocitoma libera muita adrenalina e seu manejo é totalmente diferente no pré-operatório.



Como é o tratamento

O tratamento principal é a **cirurgia para retirada completa da glândula afetada** e ela deve ser realizada por cirurgiões muito experientes nesse tipo de doença, em serviços especializados em oncologia.

Só alguém que seja muito conhecedor do carcinoma adrenal saberá que, **em crianças e em adultos com tumores grandes — isto é, maiores que 6 centímetros —, a cirurgia deverá ser por via aberta.** Isto é, por um corte amplo o suficiente para garantir a retirada adequada do tumor.

O carcinoma adrenal em crianças, em especial, tem uma cápsula capaz de se fragmentar com facilidade. Assim, todo cuidado é pouco para ela não se romper, espalhando seu conteúdo — as células cancerosas.

Se a cirurgia fosse feita por videolaparoscopia, isso não daria muito certo. Nessa técnica, são feitas três ou quatro pequeníssimas incisões — por uma delas passa uma microcâmera para o cirurgião enxergar tudo em uma tela e, pelas outras, seus instrumentos. Mas imagine a suprarrenal doente saindo por um desses furinhos! O risco de ruptura da cápsula é considerável.

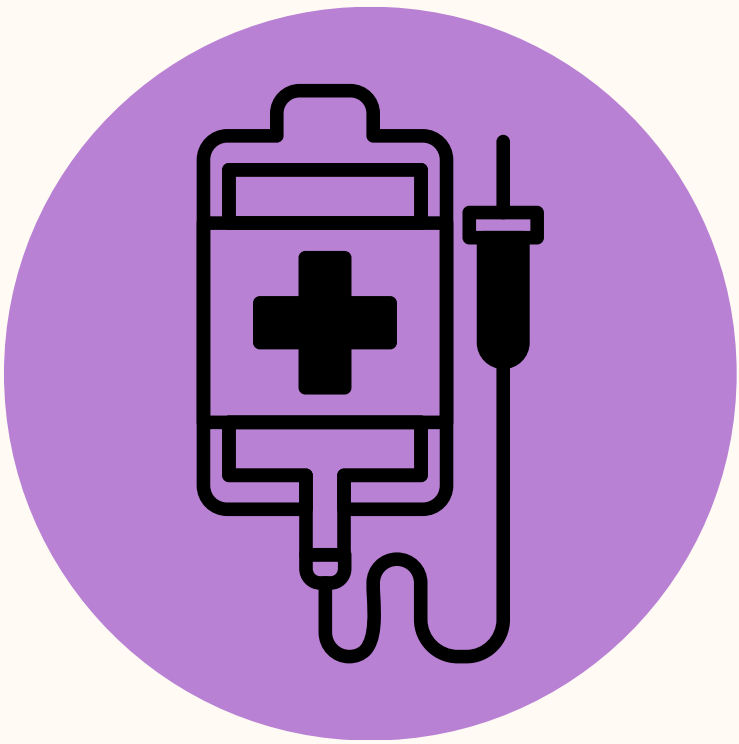
É por isso também que a videolaparoscopia não é indicada para tumores grandes em adultos. Se forem menores que 6 centímetros, ela talvez possa ser cogitada — desde que, vale reforçar, seja feita por um cirurgião com muita experiência na doença.

Não pode sobrar nada!

A ressecção da suprarrenal precisa ser muito bem feita, sem deixar nem um pequeníssimo pedaço da glândula doente para trás.

Isso porque o carcinoma adrenal se espalha em uma velocidade alucinante. Se sobrar um pouco dele, suas células não levarão tanto tempo — às vezes, nem três meses — para crescerem em outros cantos do corpo, no fenômeno da metástase.

Quando a retirada da glândula é bem feita, a criança com carcinoma adrenal tem uma chance maior que 90% de superar a doença.



E quimioterapia?

Em alguns casos, há indicação de quimioterapia, sendo o mitotano a primeira droga de escolha. Trata-se de uma medicação que age em células produtoras de hormônios esteroides.

Infelizmente, ela não é de fácil acesso, nem está disponível no SUS (Sistema Único de Saúde).

Pacientes diagnosticados com carcinoma adrenal, assim como aqueles que tiveram um sarcoma — tumores malignos que podem se originar nos músculos, nos tendões, nos nervos, na gordura e até nos ossos — devem fazer um exame de sequenciamento genético para saber se têm a mutação da síndrome de Li-Fraumeni.



A radioterapia deve ser evitada!

Ela costuma ser indicada no caso de outros cânceres, como os sarcomas, que também são mais comuns em quem tem Li-Fraumeni. Porém, se a pessoa ignora a síndrome, a radiação do tratamento poderá ser um empurrãozinho para surgir um novo câncer em outra parte qualquer do corpo.

Cuidado pelo resto da vida

Além do carcinoma adrenal, os cânceres mais comuns em quem tem a síndrome de Li-Fraumeni são:



Câncer de mama



Tumores do sistema nervoso central



Sarcomas ósseos, como osteossarcoma



Sarcomas de partes moles (de músculo, de gordura...)



Tumores de estômago



Câncer de rim



Linfomas e leucemias



Câncer de pele



Tumor de ovários



A importância do rastreamento

Existem protocolos específicos para rastrear precocemente tumores em pessoas com Li-Fraumeni, aumentando a sua sobrevida. Eles incluem:

Exame físico completo: a cada três ou quatro meses em crianças e a cada seis meses, em adultos. Nesse exame, o médico presta particular atenção a sinais de malignidade.

Ressonância magnética de corpo inteiro anual: para detecção de múltiplos tipos de câncer, sem exposição à radiação. Infelizmente, esse exame ainda não é oferecido pelo SUS para quem tem a síndrome de Li-Fraumeni.

Ressonância cerebral anual (com contraste na primeira avaliação): para ver se não há tumores de sistema nervoso central.

Rastreamento mamário: exame clínico anual a partir da faixa dos 20 aos 25 anos idade. Ressonância magnética das mamas todos os anos a partir dos 20 anos. Esse exame deverá ser alternado com a mamografia anual a partir dos 30 anos.



Ultrassonografia abdominal e pélvica: a cada três ou quatro meses em crianças e a cada ano, em adultos, em busca especialmente de carcinoma adrenocortical e sarcomas abdominais.

Colonoscopia: a cada dois ou cinco anos, já a partir dos 25 anos de idade, devido ao risco aumentado de câncer colorretal precoce.

Exame dermatológico anual: para rastrear melanoma.

Rastreamentos adicionais: de pâncreas, próstata, tireoide, conforme histórico familiar e fatores de risco.

Vale reforçar que pacientes com síndrome de Li-Fraumeni devem evitar radioterapia sempre que possível e reduzir a exposição a exames de imagem com alta radiação, como tomografias, priorizando métodos como a ressonância magnética.



Para concluir

A Síndrome de Li-Fraumeni é um exemplo claro de como a genética, a endocrinologia e a oncologia estão profundamente interligadas.

O reconhecimento precoce do carcinoma adrenal, aliado à investigação genética adequada, pode salvar vidas — não apenas do paciente, mas de toda a sua família, já que, nela, provavelmente outras pessoas têm Li-Fraumeni também.

A conscientização sobre a síndrome de Li-Fraumeni é essencial, tanto para profissionais de saúde quanto para a população em geral.

CAPÍTULO 8

Tumores neuroendócrinos



A ZEBRA DA ONCOLOGIA

Diferentemente do que alguém pode imaginar ao ouvir o adjetivo “neuroendócrino”, um tumor desses pode surgir em órgãos como tireoide, adrenais, pâncreas, hipófise — ou pituitária, se preferir chamar assim — e paratireoide, que são glândulas. Mas também pode aparecer em órgãos que não pertecem ao sistema endócrino, como os pulmões, a próstata, os rins, o útero e os do trato gastrointestinal.

É que, por todo o corpo, existem **células neuroendócrinas**. Se pudesse olhá-las pelo microscópio, seu núcleo é todo diferente, comparado com o das células epiteliais que formam os tecidos desses órgãos, porque parece salpicado de sal e pimenta — é assim, muitas vezes, que os endocrinologistas metabologistas gostam de descrevê-lo, com seus pontinhos claros e escuros vistos através das lentes do equipamento.

Algumas células neuroendócrinas até podem produzir hormônios. Mas, no caso, são hormônios incapazes de levar a qualquer alteração no organismo

O problema é quando elas, que são encontradas desde a região da base do crânio até a dos testículos, começam a crescer de maneira desorganizada, dando origem a tumores. E o estopim disso podem ser doenças muito, muito raras. Ou melhor, ultrarraras.

Mas nem é por causa disso que esses tumores neuroendócrinos são a “zebra da endocrinologia” e, sim, porque seus sintomas se confundem com os de condições bastante comuns. Então, **é como se você escutasse o trote de um cavalo quando, na verdade, era a tal da zebra**.

Motivo de confusão

O quadro clínico pode ser indolente. Isso quer dizer que pode evoluir bem devagar e quase sem sintomas. Ou pode ser agressivo. Mas, aí, os sintomas enganam, porque todo mundo tende a pensar primeiro em problemas nada raros, como estes exemplos a seguir:

⊙ **Síndrome do intestino irritável:** o perfil de paciente costuma ser mais ansioso ou até mesmo deprimido. Então, se ele reclama de diarreias e constipações, o médico poderá apostar nesse diagnóstico.

⊙ **Asma:** imagine alguém que com 40 ou 50 e poucos anos que começa a ter crises asmáticas, sendo que nunca teve nada disso antes. O ideal seria afastar a hipótese de um neuroendócrino no pulmão

⊙ **Refluxo gastroesofágico, gastrites e esofagites.**

⊙ **Síndrome do pânico ou, ainda, transtorno de ansiedade generalizada.**

⊙ **Insuficiência cardíaca.**

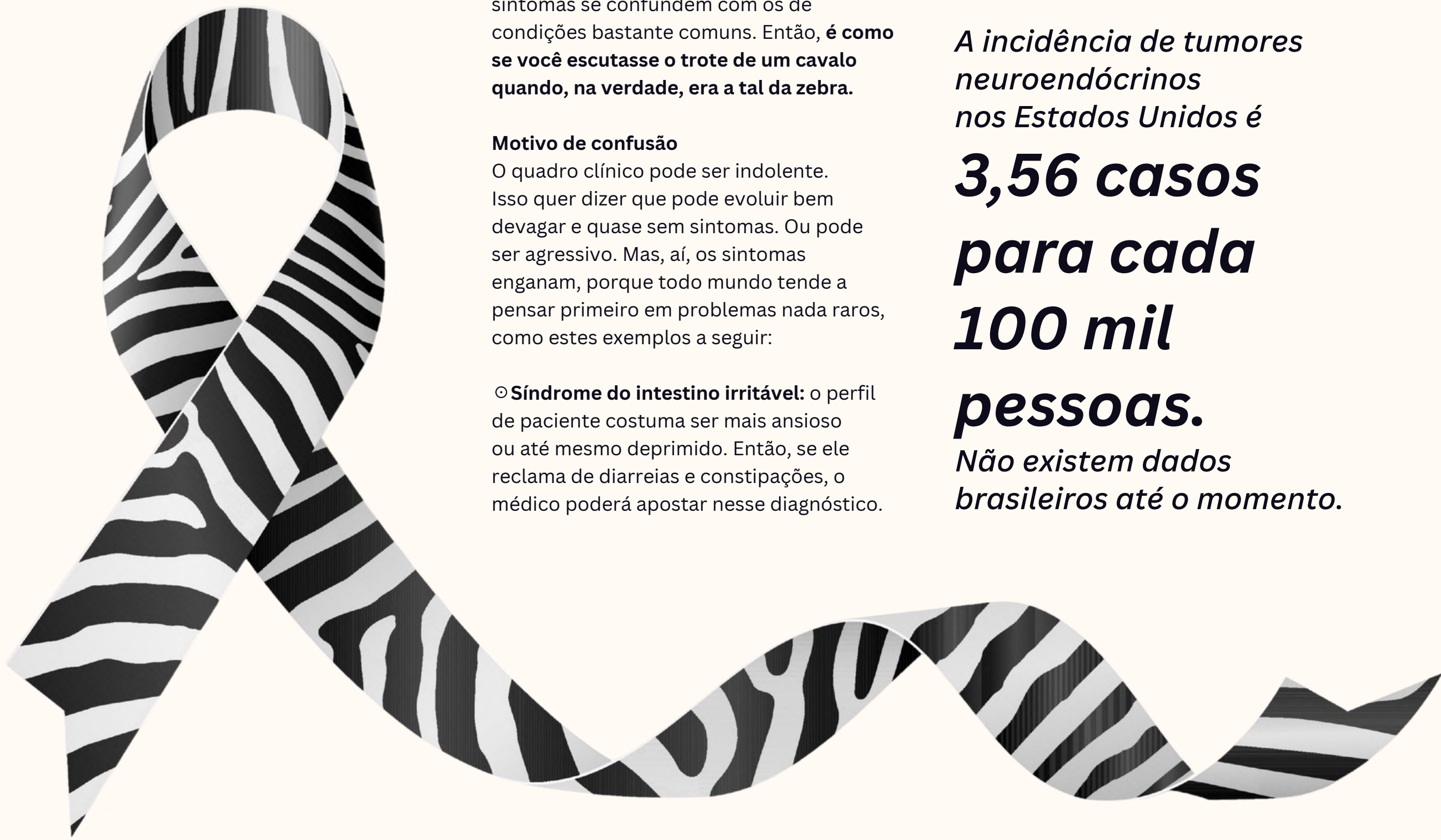
A falta de especificidade ou até de gravidade aparente de alguns sintomas faz com que os pacientes não procurem auxílio médico depressa. Isso contribui para um **atraso terrível de diagnóstico, que costuma girar entre sete e dez anos**.

Daí, quando o tumor neuroendócrino é finalmente descoberto, infelizmente ele costuma estar em estágios mais avançados da doença, com metástases no fígado, nos ossos, nos linfonodos, nos pulmões e no sistema nervoso central.

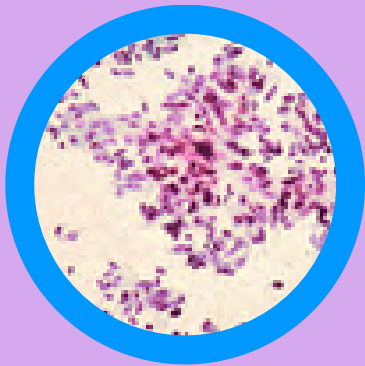
A incidência de tumores neuroendócrinos nos Estados Unidos é

3,56 casos para cada 100 mil pessoas.

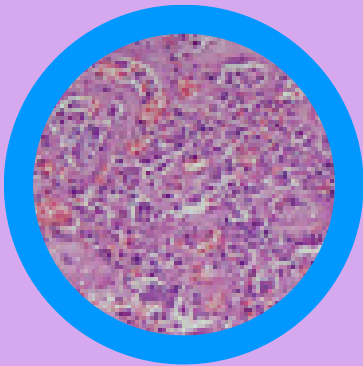
Não existem dados brasileiros até o momento.



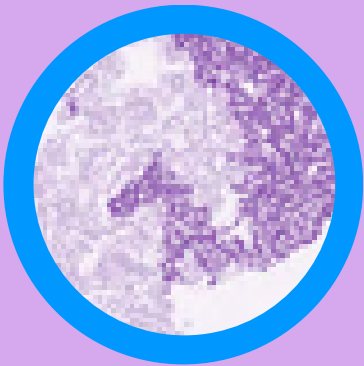
EXEMPLOS DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS



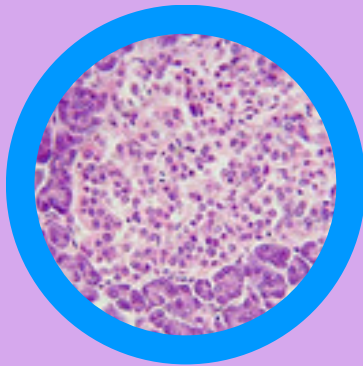
Tumores carcinoides, que surgem principalmente no estômago e nos pulmões.



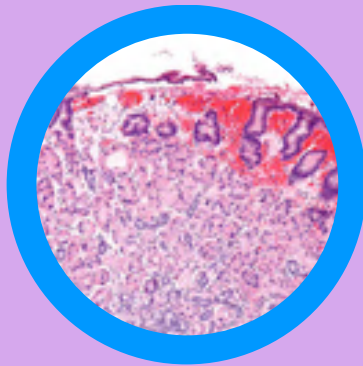
Carcinoma medular de tireoide.



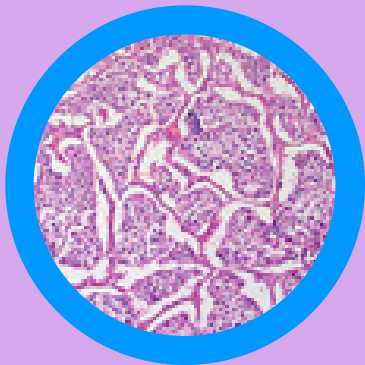
Insulinoma e glucagonoma, dois tipos que surgem no pâncreas, assim como o **VIPOMA** e o **PPOMA**.



Somatostatinoma, que interfere no funcionamento do pâncreas e do intestino.



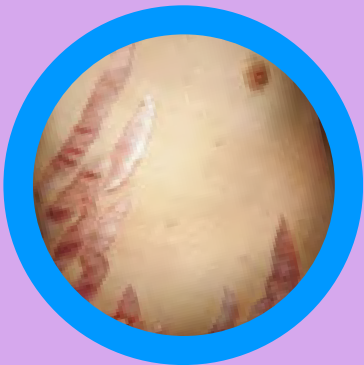
Gastrinoma, outro que pode aparecer no pâncreas e também no duodeno.



Paragangliomas, ou feocromocitomas, que acometem as glândulas suprarrenais.



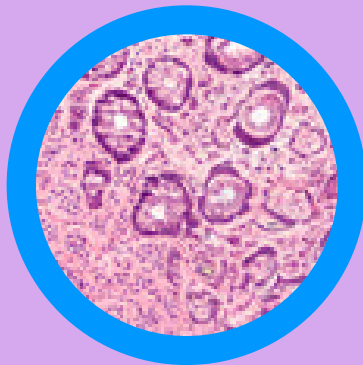
Hiperparatireoidismo primário, que, como o nome indica, aparece nas paratireoides.



Síndrome de Cushing, que leva a uma grande produção de cortisol pelas suprarrenais.



Acromegalia, que surge geralmente por um tumor na hipófise, produzindo uma grande quantidade de hormônio do crescimento.

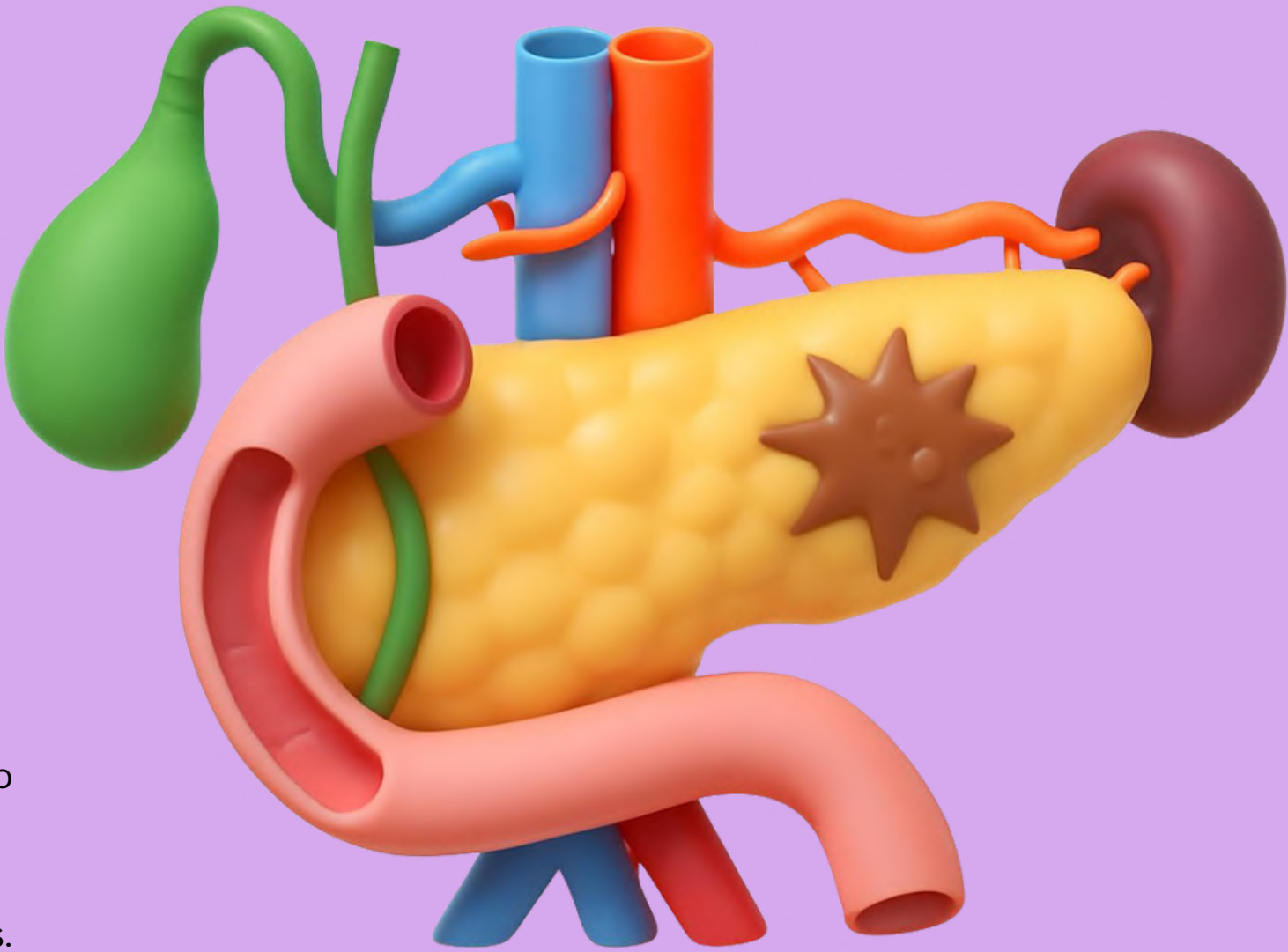


Tumores neuroendócrinos não funcionantes. Eles são desafiadores porque não produzem quantidade suficiente de hormônios para promover um quadro clínico sugestivo.

Existem tumores de pâncreas e tumores de pâncreas

Os tumores neuroendócrinos se comportam de uma forma diferente dos cânceres que surgem a partir de uma célula epitelial, quando você compara um mesmo órgão.

Por exemplo, um adenocarcinoma de pâncreas costuma ser bem preocupante e, infelizmente, muitas vezes o paciente tem de seis meses a um ano de vida. Já quem tem tumor neuroendócrino do pâncreas pode viver anos com ele, como foi o caso do americano **Steve Jobs** (1955-2011), criador da Apple, que conviveu quase oito anos com um desses tumores raros pancreáticos.



Sintomas que deveriam levantar suspeita

Eles resultam de produções hormonais excessivas e o médico deveria estar atento para a possibilidade de isso estar acontecendo por causa de um tumor neuroendócrino.

Diarreias

Flushing, quando o rosto, o pescoço e a parte superior do tórax ficam ruborizados do nada, por causa de uma dilatação rápida dos vasos sanguíneos.

Crises de hipoglicemia em pessoas que não tem diabetes. Ou, ainda, surgimento de diabetes *mellitus* de forma abrupta e agressiva, em uma idade não usual.

Hipertensão em jovens ou de difícil controle.

Alterações na pele.

Paroxismos, dores ou espasmos súbitos.

Síndromes dispépticas, como dor na altura do estômago, queimação e sensação de empachamento que não passam com altas doses de bloqueadores de bomba de prótons, que são remédios para esses problemas digestivos.

Úlceras gástricas de repetição.

Nefrolitíase de repetição, ou seja, episódios recorrentes de pedras nos rins.

Fraturas patológicas, que não acontecem por um trauma mais forte.

Cálculos na vesícula biliar.

Sintomas sugestivos de Síndrome de Cushing, como obesidade com gordura mais acumulada no abdômen, estrias violáceas e largas, fragilidade vascular, fraqueza proximal, preenchimento de gordura de fossa supraclavicular, giba, predisposição à trombose e outros.

Sinais sugestivos de acromegalia, como aumento de extremidades do corpo, hipertensão arterial, apneia do sono, arritmias cardíacas e outros.

Hipercalcemia, isto é, níveis elevados de cálcio no sangue.

Insuficiência cardíaca sem causa definida e **lesões em valvas cardíacas**.

Quando os tumores neuroendócrinos não causam sintomas por causa da produção excessiva de um hormônio, a descoberta costuma ser incidental, quando a pessoa faz algum exame de imagem. Mas também pode acontecer perda de peso involuntária, dor abdominal, prisão de ventre, dor torácica e falta de ar.

Associações com síndromes genéticas

Existem mutações em genes específicos que levam à formação de tumores neuroendócrinos em vários órgãos — a mutação que ocorre na síndrome de Li-Fraumeni é uma delas (**veja o capítulo 7**).

Por isso mesmo, a avaliação genética é obrigatória — tanto para orientar o tratamento como para, a depender da doença rara, avaliar o risco de familiares de primeiro grau desenvolvê-la também.

O único fator de risco bem conhecido é a hereditariedade. Se o pai ou a mãe teve um tumor neuroendócrino, o filho terá 50% de probabilidade de apresentar essa doença rara também.

Dosagens hormonais e outros exames

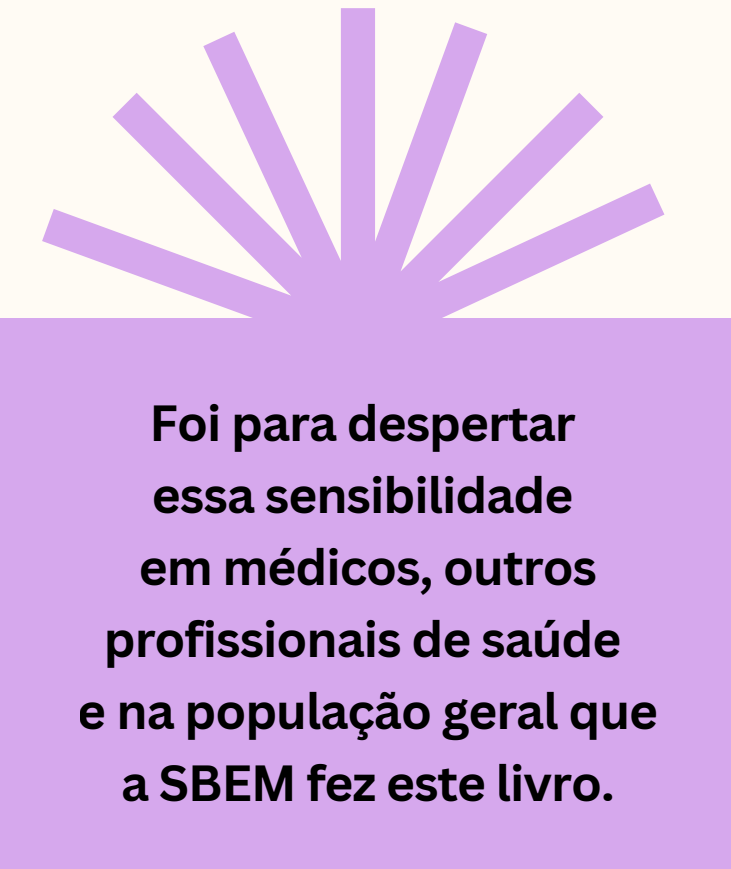
Dosar hormônios auxilia na hora do diagnóstico, quando há sinais de que estão sendo produzidos de maneira excessiva. Já os exames de imagem são solicitados conforme o quadro clínico e o resultado das análises de laboratório.

Como é o tratamento?

Difícil responder. Afinal, isso irá depender do tipo de tumor neuroendócrino e se ele já tem ou não tem metástases. Pode envolver cirurgias, quimioterapia convencional ou terapias-alvo, radioterapia, crioablação, radiofrequência, análogos frios e quentes da somatostatina.

Esses tumores exigem uma equipe multidisciplinar, tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento, incluindo endocrinologistas, metabologistas, oncologistas, clínicos gerais, cirurgiões gerais e oncológicos, patologistas, radiologistas, radioterapeutas, médicos nucleares, médicos intervencionistas, oncogeneticistas, psicólogos, psiquiatras, enfermeiros especializados, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e assistentes sociais.

Uma doença pode ser rara, mas o pensamento do endocrinologista metabologista não pode. Ele sempre deve levantar a hipótese de ser uma dessas condições. Para descobrir uma doença rara como esses tumores, o médico deve se permitir ser invadido pelo sentimento de estranheza e ir, incansavelmente, atrás de respostas.



ENDOBOOKS



Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia

