



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE MEDICINA

NATÁLIA MEGUMI MORIKAWA
VICTÓRIA VINAGRE PIRES FRANCO

SÍNDROME DE ROBINOW: UM RELATO DE CASO

BELÉM-PA
2023

NATÁLIA MEGUMI MORIKAWA
VICTÓRIA VINAGRE PIRES FRANCO

SÍNDROME DE ROBINOW: UM RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário do Estado do Pará, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ismaelino Mauro Magno

Coorientadora: Prof. Msc. Tanise Nazaré Maia Costa

BELÉM-PA

2023

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Morikawa, Natália Megumi.

Síndrome de Robinow: um relato de caso / Natália Megumi Morikawa, Victória Vinagre Pires Franco; orientador Ismaelino Mauro Magno, coorientadora Tanise Nazaré Maia Costa. – 2023.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) – Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, 2023.

1. Robinow, Síndrome de. 2. Genética. 3. Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC). I. Franco, Victória Vinagre Pires. II. Magno, Ismaelino Mauro, orient. III. Costa, Tanise Nazaré Maia. IV. Título.

CDD 23º ed. 616

RESUMO

Este trabalho se propõe a descrever o caso de uma paciente do sexo feminino, de 25anos, acometida pela Síndrome de Robinow tipo 2, que foi atendida no Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Estado do Pará (CEMEC, CESUPA). Um relato de caso aumenta o conhecimento científico a respeito de, neste caso, uma doença rara, que pode apresentar dificuldades de diagnóstico e de tratamento para quem não foi introduzido no assunto, gerando erro clínico e ineficácia de tratamento. A paciente apresentou exame molecular para displasias esqueléticas com alteração no gene DVL1, confirmando o diagnóstico de Síndrome de Robinow tipo 2. Tomou-se nota das suas consultas nas seguintes especialidades: genética, ortopedia, ginecologia, nefrologia, neurologia e hematologia, inclusive com as datas e as condutas de cada consulta. A paciente mantém-se, sobretudo, esperançosa com o futuro do seu tratamento, embora reconheça que uma possível cardiopatia possa levá-la a óbito. Não tem problemas em aceitar sua condição de deficiente. O que mais a incomoda é a cefaleia, que lhe causa prejuízo funcional grave e para a qual o tratamento é em regra ineficaz.

Palavras-chave: Relato de caso. Síndrome de Robinow. Genética.

ABSTRACT

This paper proposes to describe the case of a 25-year-old female patient, affected by Robinow Syndrome type 2, who was treated at the Medical Specialties Center of the University Center of the State of Pará (CEMEC, CESUPA). A case report increases scientific knowledge about, in this case, a rare disease, which may present difficulties in the diagnostic and treatment for someone who has not been introduced to the subject, generating clinical error and ineffective treatment. The patient had a molecular test for skeletal dysplasia with alteration in the DVL1 gene, confirming the diagnosis of Robinow Syndrome type 2. Notes of her consultations were taken in the following specialties: genetics, orthopedics, gynecology, nephrology, neurology and hematology, including the dates and conduct of each appointment. The patient remains, above all, hopeful about the future of her treatment, although she recognizes that a possible heart condition could lead her to death. She has no problem accepting her disability status. What bothers her most is the migraines, which causes serious functional impairment and for which treatment is generally ineffective.

Keywords: Case report. Robinow Syndrome. Genetics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVOS.....	6
2.1 Objetivo geral.....	6
2.2 Objetivos específicos.....	6
3 METODOLOGIA.....	7
4 RELATO DE CASO	8
4.1 Avaliação Diagnóstica	8
4.2 Intervenções Terapêuticas	8
4.3 Seguimento e Resultados	9
4.3.1 Genética.....	9
4.3.2 Ortopedia.....	10
4.3.3 Ginecologia	10
4.3.4 Nefrologia	11
4.3.5 Neurologia	13
4.3.6 Hematologia	15
5 DISCUSSÃO.....	177
6 PERSPECTIVA DA PACIENTE	200
REFERÊNCIAS	211

1 INTRODUÇÃO

Paciente E. S. P., do sexo feminino, nascida no dia 29 de Janeiro de 1998, atualmente com 25 anos, proveniente de Belém (PA), cuja naturalidade é de Bragança (PA). Estado civil: solteira, moradora do bairro do Tapanã, Belém. Atualmente, é estudante. Sedentária, mantendo alimentação padrão, sem restrições.

Com relação aos seus diagnósticos prévios, encontram-se: Síndrome de Robinow; hipofosfatasia; infecção de trato urinário recorrente; doença renal crônica; cefaléia migrânea; sangramento uterino anormal e útero em formato bicornio. Sobre seus índices antropométricos, possui 137 centímetros de altura, pesando cerca de 40 quilogramas.

No que se refere aos antecedentes pessoais, paciente nega tabagismo, etilismo, uso de drogas lícitas ou ilícitas, alergias medicamentosas e alimentares, traumas ou acidentes prévios. Contudo, a paciente relatou em 2019, em uma consulta no ambulatório de neurologia, que fora internada na infância por dispneia e que, em 2009, sofrera um acidente de moto com fratura da calota craniana.

Nega problemas de autoestima e de aceitação relacionados à sua deficiência. Problemas de saúde mental, como depressão com ideação suicida, foram oriundos de circunstâncias externas, como uso de Topiramato 50mg e relações interpessoais. Até os 8 anos de idade, realizou 8 cirurgias orofaciais, incluindo gengivoplastia, extrações dos dentes com má formação e reconstrução de língua. Aos 15 anos realizou hernioplastia umbilical.

A respeito de seus antecedentes familiares, seus irmãos também possuem hipofosfatasia em função de ambos os pais apresentarem gene para essa condição. Avó materna com neoplasia broncopulmonar. É a primeira integrante com Síndrome de Robinow na família.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo é realizar um relato de caso sobre uma síndrome rara, conhecida como Síndrome de Robinow de paciente portador atendido no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC).

2.2 Objetivos específicos

- Relatar como foi feito o diagnóstico;
- Identificar os sinais e os sintomas presentes nesta síndrome;
- Verificar como é realizada as consultas de acompanhamento desta síndrome;
- Identificar as complicações relacionadas à síndrome;
- Analisar o tratamento intitulado às complicações e sua resposta terapêutica;
- Relacionar as manifestações clínicas com a qualidade de vida da pessoa acometida;
- Avaliar as perspectivas da paciente em relação à síndrome e suas complicações.

3 METODOLOGIA

Estudo descritivo, individualizado, de caráter narrativo, observacional, do tipotransversal. Realizado a partir da análise do prontuário de paciente portador da Síndrome de Robinow.

A pesquisa foi realizada a partir da coleta e da análise de dados obtidos do prontuário de paciente atendido no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC) do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), localizado na Avenida Almirante Barroso, número 3775 em Belém, Pará.

A pesquisa e a coleta de dados foram realizadas no período de fevereiro e março de 2022. Tendo concordado em participar da pesquisa, tal paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e seus dados analisados foram utilizados para análise e inseridos no protocolo de pesquisa.

A paciente foi estudada segundo os preceitos da Declaração de Helsinque, do Código de Nuremberg e respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/12), do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi realizada após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Centro Universitário do Estado do Pará. Os dados foram coletados após assinatura do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e Aceite da Instituição de Ensino.

4 RELATO DE CASO

4.1 Avaliação Diagnóstica

Paciente cadastrou-se para atendimento no ambulatório de Genética do Centro de Especialidades Clínicas do Centro Universitário do Estado do Pará (CEMEC - CESUPA), no dia 05 de outubro de 2017. A paciente, então com 19 anos, relatou que tinha uma irmã em investigação sobre fragilidade óssea e suspeita de hipofosfatasia (HPP), em função de uma fratura extensa após queda da própria altura e por quadro laboratorial de fosfatase alcalina abaixo do valor de referência. Em 11 de dezembro de 2017, apresentou exame molecular para displasias esqueléticas com alteração no gene *ALPL*, confirmando a presença de hipofosfatasia, assim como alteração no gene *DVL1*, confirmando diagnóstico de Síndrome de Robinow tipo 2, conforme transcrição do exame abaixo.

O exame ao qual a paciente se submeteu foi um estudo molecular para displasias esqueléticas. Foi encaminhada a esse exame para elucidar o diagnóstico de síndrome de Robinow, que até então era sugestivo. Além disso, a paciente apresentava perda dentária e histórico familiar de hipofosfatasia (sua irmã é portadora da doença). Resultado: foram identificadas alterações patogênicas nos genes *ALPL* e *DVL1*. Interpretação: sobre as alterações c.1363G>A (p.Gly455Ser) e c.1426G>A (p.Glu476Lys), localizadas no exon 12 do gene *ALPL*: foram previamente descritas em pacientes com quadro clínico de hipofosfatasia; encontram-se em *trans*, comprovando origens parentais distintas. Sobre a variante c.1496_1508del (p.Pro499Argfs*146), detectada no exon 14 do gene *DVL1*: foi anteriormente reportada em indivíduo com suspeita diagnóstica de síndrome de Robinow. Diante destas informações e de acordo com as diretrizes definidas pelo *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), o resultado acima é compatível com o quadro clínico apresentado pela paciente.

4.2 Intervenções Terapêuticas

Conforme se poderá ver em detalhes adiante, a paciente foi acompanhada por médicos de várias especialidades, a saber: geneticista, ortopedista, ginecologista, neurologista, nefrologista, endocrinologista e hematologista.

Os medicamentos prescritos nas últimas consultas relatadas são: Colecalciferol e Neutrofer, prescritos em 2021, Depo-Provera injetável de 3 em 3 meses (em substituição ao Desogestrel) e Trok para lesões xeróticas, prescritos ambos em maio de 2022. Deveria fazer uso também de Enalapril 2,5mg, mas teve

dificuldades financeiras para comprar o medicamento. Faz uso de, ainda, Noripurum. A paciente sofreu bastante com a cefaleia frontal que a acometia constantemente. Após várias consultas no ambulatório de neurologia, com alterações na dose e indicação de novos remédios, a paciente terminou com a prescrição de Dipirona 500mg de 12 em 12h, Propranolol 40mg e Topiramato 25mg à noite. Não acredita na eficácia desses medicamentos e não relata melhora do sintoma após o uso de diferentes dosagens e diferentes medicamentos.

4.3 Seguimento e Resultados

Apresentação por especialidade e por cronologia das consultas relevantes para a descrição do caso de síndrome de Robinow. Demais consultas, de pouca relevância para a descrição da doença genética, foram omitidas.

4.3.1 Genética

05/10/2017: primeira consulta no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC). A paciente, então com 19 anos, relatou que tinha uma irmã com investigação sobre fragilidade óssea e suspeita de hipofosfatasia (HPP), dado quadro de fosfatase alcalina baixa. Conduta: radiografia de corpo inteiro, fosfatase alcalina e vitamina B6.

Consulta de retorno. Queixa de dor em ambos os joelhos, dor na perna ao tentar subir escadas e cefaleia intensa frontal. Exame molecular para displasias esqueléticas (pedido em 11/12/2017, entregue em 27/03/2018): alteração no gene ALPL confirma a presença de hipofosfatasia; alteração no gene DVL1 confirma diagnóstico de síndrome de Robinow tipo 2. Conduta: encaminhamento ao ortopedista, ao oftalmologista, ao otorrinolaringologista e ao ginecologista.

04/04/2019: queixa de dores. Referiu infecção recorrente do trato urinário, artralgia e dedos anelares de ambas as mãos com mudança de coloração para um aspecto violáceo. Conduta: prescrição de Ciprofloxacina 500mg de 12 em 12 horas durante 7 dias, e encaminhamento para o neurologista e o nefrologista.

03/10/2019: queixa de dor nos membros inferiores. A paciente apresentou alguns exames. Ultrassonografia de abdômen total: rim direito de dimensões preservadas, aparentemente com rotação do eixo com inversão/lateralização da pelve, e ainda o aumento da ecogenicidade cortical; rim esquerdo não caracterizado. Ultrassonografia do rim e das vias urinárias: rim direito com dimensões normais, apresentando retração no terço médio de aspecto cicatricial e se nota também uma má rotação deste mesmo rim; o rim esquerdo tem dimensões reduzidas, com

afilamento do parênquima renal, apresentando retração no terço médio de provável natureza cicatricial e apresentando também má rotação desse rim esquerdo. Ultrassonografia de ambos os pés: hipótese de alterações osteodegenerativas na articulação, caracterizadas por reação osteofitária nas superfícies articulares, principalmente no pé direito. Ecografia transtorácica: sem alterações. Conduta: Cetoconazol e encaminhamento para o otorrinolaringologista e oftalmologista.

4.3.2 Ortopedia

27/02/2019: paciente então com 21 anos; relatou dor nos membros inferiores desde criança que veio se intensificando com o passar do tempo; teve dor intensa no pé direito acompanhada de inchaço e mudança de coloração da pele para roxo, além de dificuldade de deambulação. Foi à Unidade de Pronto-Atendimento (UPA), mas sem recordar da medicação que lhe fora passada. Exame físico: teste de Patrick bilateralmente. Aplanamento do arco plantar e encurtamento dos pododáctilos; pés desviados para as laterais. Conduta: solicitação de ultrassonografia de ambos os pés, radiografia da bacia e dos pés. Essa ultrassonografia de ambos os pés foi apresentada na consulta ao ambulatório de genética em 03/10/2019.

4.3.3 Ginecologia

21/05/2019: queixa da paciente relativa ao método contraceptivo e ao fluxo menstrual aumentado. A paciente teve sua menarca por volta dos 14 anos. As mamas são assimétricas, mas sem outras alterações. A vulva é tipicamente feminina. Conduta: ultrassonografia abdominal total, ultrassonografia transvaginal e coagulograma.

17/12/2019: queixa de sangramento uterino aumentado. Resultado dos exames: ultrassonografia transvaginal (05/08/2019): apresentou o útero em anteversoflexão, bilobulado (bicorno), com um volume de 63cm³, e, ademais, o endométrio heterogêneo bipartido em terço superior. Conduta: Desogestrel (anticoncepcional oral) de uso contínuo.

02/02/2021: a paciente parou de tomar Desogestrel por conta própria, após ler a bula do fármaco e constatar que tinha interação medicamentosa com Topiramato, do qual já estava fazendo uso em dose de 25mg, uma cápsula à noite. Exame Papanicolau (02/02/2021): sem alterações. Conduta: paciente encaminhada ao nefrologista e ao ginecologista endócrino.

25/05/2021 (ginecologista endócrino): queixa da paciente de sangramento

uterino anormal, hipermenorreia e ciclos irregulares. A paciente relatou novamente o seu motivo para interromper o uso do anticoncepcional oral (ACO). Conduta: deve fazer acompanhamento no ambulatório e recomendação de registrar os seus ciclos menstruais.

22/06/2021 (ginecologista): a paciente trouxe exames solicitados. Está com amenstruação regular, com fluxo e duração normais. Ultrassonografia transvaginal (USGTV) (13/05/2021): útero em anteversoflexão (AVF), bilobulado, em parede fina, compatível com útero bicorno, medindo 5,6cm x 2,8cm x 5,0cm, com volume de 35,1cm³; endométrio ecogênico, bilaminar, bipartido em terço superior, medindo 3mm de espessura a direita, e 2,2mm a esquerda; ovário direito de volume 1.6cm³, esquerdo com volume de 0.4cm³; o exame ecográfico sugere malformação mulleriana compatível com útero bicorno. Hemograma (19/05/2021): ureia 18, creatinina 0,34. Conduta: retornar à consulta com exames, a saber, colesterol total, HDL, LDL, urina e hemograma.

18/05/2022: avaliação do quadro de hipermenorreia a pedido da hematologista, com a paciente necessitando entrar em amenorreia por pelo menos 6 meses. Conduta: prescrição de Depo-Provera injetável de 3 em 3 meses, Trok para lesões xeróticas e solicitação de ultrassonografia transvaginal (USGTV).

4.3.4 Nefrologia

24/04/2019: infecção do trato urinário (ITU), recorrente desde infância, ocorrendo principalmente após o período menstrual, com disúria, dor em hipogástrico, calafrios e febre alta (39°C a 40°C). Dor em loja renal bilateralmente, leucorreia de coloração amarelada de odor fétido. A paciente referiu ainda incontinência urinária de esforço. No interrogatório sobre diversos aparelhos (ISDA), apresentou enxaqueca constante. Exames complementares (16/09/2017): cintilografia renal estática (DMSA):

Rim E: 19,84%

Rim D: 80,16%

Cintilografia renal dinâmica (DTPA):

Rim E: 19,6%

Rim D: 80,4%

E a função renal:

Rim E = 7,956

MI/MinRim D = 38,7

MI/Min.

Houve a hipótese diagnóstica (HD) de doença renal crônica (DRC) por alteração anatômica, além de infecção recorrente do trato urinário (ITU recorrente). Conduta: pedido dos exames de urocultura com antibiograma, cintilografia renal estática e ultrassom dos rins e das vias urinárias.

25/05/2021: seguimento ambulatorial de DRC e ITU recorrente. Conduta: cintilografia renal estática, ultrassonografia dos rins e das vias urinárias.

08/09/2021: sem ITU desde a última consulta, mas com disúria de forma intermitente e lombalgia recorrente. ISDA: 2 doses da vacina Pfizer. Conduta: prescrição de Colecalciferol e Neutrofer, paciente encaminhada para o endocrinologista e para a saúde mental. Talvez acometida por dislipidemia primária.

23/03/2022: paciente tomou nova dose da vacina Pfizer, inteirando 3 doses. Apresentou exames. Hemograma de 09/02/22:

Hb: 9.9 | Ht: 30 | Hemácias: 4.21 | VCM: 77,4 | HCM: 23,5 | Leucócitos: 8900 | Plaquetas: 300000 | VHS: 50 | Vitamina D: 64 | Glicose: 102 | Ácido Úrico: 4,7 | CT: 247 | HDL: 39 | LDL: 145 | TG: 314 | Ureia: 14 | Creatinina: 0,64 | Ferro Sérico: 76 | Cálcio: 10.1 | Sódio: 141 | Fósforo: 4,4 | Potássio: 3,8 | Ferritina: 144 | Microalbuminúria Isolada: 54 | Elementos Anormais do Sedimento (EAS) (exame de urina): células epiteliais frequentes, piócitos 4-6, filamentos de muco frequentes, flora bacterina frequentes.

Cintilografia renal estática (DMSA) (16/09/2021): rins tópicos; rim esquerdo diminuído de tamanho e hipoconcentrado, do traçador em relação ao contralateral; ambos os rins com distribuição heterogênea do traçador, apresentando irregularidade do contorno cortical. Quantificação absoluta: rim esquerdo 9%, rim direito 23%. Quantificação relativa: rim esquerdo 28%, rim direito 72%. Impressão: função tubular diminuída bilateralmente, de maneira acentuada à esquerda; presença de imagens de retrações de contornos corticais, podendo estar relacionadas com cicatrizes. Hipótese diagnóstica (HD): doença renal crônica (DRC) em estágio 1 (estrutural); dislipidemia mista; anemia a esclarecer; dor crônica relacionada à hipofosfatemia. Conduta: Enalapril 2,5 (devido à microalbuminúria de 54mg/g) e Ciprofibrato 100mg. Solicitação de perfil completo de ferro, dosagem de B12 e folato, microalbuminúria em amostra isolada, hemograma, perfil lipídico e renal. Encaminhamento à hematologia para avaliação de anemia crônica (não relacionada à DRC devido a esta doença ainda estar em estágio inicial).

27/04/2022: a paciente não aderiu ao Ciprofibrato 100mg devido a dificuldades financeiras e suspendeu o Enalapril 2,5mg após quadros de tontura. A lombalgia

bilateral persiste, principalmente no lado esquerdo. Conduta: solicitação de perfil completo de ferro, dosagem de B12 e folato, microalbuminúria em amostra isolada, hemograma, perfil lipídico e renal, além de nova prescrição de Enalapril 2,5mg, desta vez para ser usado à noite.

21/09/2022: paciente não conseguiu realizar os exames prescritos anteriormente. Referiu melhora da lombalgia bilateral. Negou quadro de disúria, polaciúria, poliúria e febre. Relatou polifagia, polidipsia e disposição após o uso de Noripurum (este medicamento foi prescrito nas especialidades de Neurologia e Hematologia). ISDA: dor no fêmur direito, palpitações e "queimaduras" na língua. Conduta: solicitação de ácido úrico, colesterol total e frações, ureia, creatinina, glicose, hemoglobina glicada, proteínas total e frações, triglicerídeos, sódio, potássio, cálcio, ferro, ferritina e transferrina.

4.3.5 Neurologia

21/05/2019: a paciente há três anos apresentava dor de cabeça pulsátil em toda a extensão da cabeça, com irradiação para o pescoço, de uma a duas vezes por semana, associada à fotofobia. Um ano atrás da data da consulta, evoluiu para um quadro diário e a paciente usou Neosaldina. ISDA: respiração bucal, polaciúria, disúria, taquicardia em repouso e insônia. Antecedentes pessoais: menstruação irregular, metrorragia, cirurgia de hérnia umbilical e de palato e gengiva; a paciente também foi internada na infância por dispneia, e sofreu acidente de moto há 10 anos da data da consulta, com fratura da calota craniana; ademais, hidrocefalia pós-parto sem necessidade de cirurgia. Hipótese diagnóstica (HD): enxaqueca sem aura. Conduta: solicitação de ressonância magnética do crânio sem contraste, ecocardiograma e eletrocardiograma; prescrição de Propranolol 40mg.

03/09/2019: cerca de três meses depois, a paciente referiu melhora da dor e das palpitações, mas com insônia. Conduta: prescrição associada de Amato (Topiramato).

21/07/2020: paciente relata melhora importante nas dores e palpitações. Conduta: requerimento de uma ressonância magnética do crânio.

21/10/2020: depois de três meses com o tratamento, paciente retornou relatando o mesmo quadro de cefaleia. Conduta: aumento da dose de Amato, que passou de 25mg para 50mg, retirada a prescrição de Propranolol 40mg.

23/12/2020 (exame de ressonância magnética do crânio): macrocefalia, com discretos focos de gliose compatíveis com o quadro de cefaleia, hipertelorismo e

cisterna magna ampliada. Conduta: manteve-se os mesmos medicamentos.

09/03/2021: paciente retornou à neurologia e apresentara piora do quadro de cefaleia, perda do apetite, quadros depressivos com o aumento da dose de Amato; a paciente, sozinha, reduziu a dose de 50mg para 25mg e teve melhora dos sintomas. Relatou ainda náusea, fotofobia, fonofobia e vertigem. Exames. Ausculta cardíaca: terceira bulha (B3). Hemograma (09/02/2021):

Hb: 10,7 | Ht: 32,7 | Hemácias: 4,42 | VCM: 74 | HCM: 24,2 | CHCM: 32,7 |
Leucócitos: 15.010 | Plaquetas: 38800 | Ureia: 35 | Creatinina: 0,8 | Glicose: 96
| Sódio: 139 | Potássio: 4,5 | CT: 229 | LDL: 158 | HDL: 58 | Urina: densidade
1020, Ph 6, piócitos 3, células epiteliais frequentes, sem demais alterações.

Hipótese diagnóstica (HD): anemia ferropriva a esclarecer. Conduta: manteve-se o Topiramato 25mg e houve nova prescrição de Propranolol 40mg, meio comprimido ao dia. Retorno em 4 meses.

15/06/2021: a paciente apresentou o mesmo quadro de cefaleia intensa, associado à náusea. Conduta: Propranolol meia cápsula duas vezes ao dia e manutenção de Amato 25mg.

26/10/2021: relatou cefaleia todos os dias, acompanhada de náusea e fonofobia; a paciente tomava Paracetamol todos os dias; insônia. Conduta: Vertix 10mg, uma cápsula por 60 dias, Noripurum mastigável uma cápsula antes do almoço e outra antes do jantar; encaminhamento para a cardiologia.

22/01/2022: sem melhora no quadro de cefaleia. Conduta: manteve-se a prescrição de Amato 25mg, um comprimido à noite; suspendeu-se o uso do Propranolol e do Paracetamol; adicionou-se Amplictil 4%, quatro gotas de oito em oito horas no caso de dor.

08/02/2022: cefaleia ainda persistiu. Conduta: Flanax de 12 em 12 horas se sentir dor; todo o resto foi mantido.

08/03/2022: paciente relatou que usou Naproxeno em dois episódios de dor durante 3 semanas e, com o uso, as dores melhoraram. Relatou ainda que com a suspensão do paracetamol a intensidade da dor reduziu e a qualidade do sono melhorou. Conduta: solicitou-se que a paciente fizesse um "diário da dor" para melhor acompanhamento da progressão dos sintomas e foram mantidas as demais condutas. 05/04/2022: quadro de cefaleia continuou melhorando após a paciente parar de tomar Paracetamol, relatando apenas dois episódios em que necessitou tomar Naproxeno. Paciente não fez uso de Amplictil 4%. Conduta: paciente foi orientada a usar, prioritariamente, o Amplictil 4% em caso de dores ao invés do

Naproxeno, mantendo as demais prescrições.

28/06/2022: após mais de dois meses seguindo o tratamento, a paciente apresentou estabilidade dos sintomas; referiu melhora nas dores quando utiliza Amplictil 4% como medicamento de resgate, conforme a necessidade e sem mais uso diário contínuo; ligeira piora do quadro sintomático nos últimos 5 dias por estresse relacionado às provas da faculdade. A conduta foi mantida.

18/10/2022: a paciente veio acompanhar o quadro de cefaleia migrânea. Não veio fazendo o uso das medicações (Topiramato, Amitriptilina, Amplictil e Propranolol) há 20 dias porque estava sem receita médica e, no período, não sentira mudanças no padrão da dor, afirmando que os medicamentos na verdade não a ajudaram quanto a isso. Relatou dor diariamente, náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Usou Dipirona desde agosto de 12 em 12h, com melhora branda da dor, mas que retornava em 6h. ISDA: insônia. Exame físico: bom estado geral, consciente e orientada em tempo e espaço, afebril, anictérica e acianótica. Conduta: Dipirona 500mg 12 em 12h se sentir dor, Propranolol 40mg, meio comprimido pela manhã e Topiramato 25mg à noite.

4.3.6 Hematologia

13/05/2022: a paciente, ora com 24 anos, foi encaminhada pelo nefrologista para avaliação de anemia crônica não relacionada à doença renal crônica (DRC). A paciente informou que há dois meses iniciara tratamento para anemia ferropriva, utilizando o medicamento Noripurum e que teve de suspender o medicamento Neutrofer devido a náuseas e diarreia, porém sem melhora laboratorial da anemia. Queixou-se de fadiga e de dispneia com médios esforços, que foram associados à dificuldade em respirar pelo nariz e ao uso de máscara. A paciente negou sangramentos gengivais, em urina ou em fezes. Relatou menstruação intensa prolongada por oito dias, tendo consultado um ginecologista por essa razão, ao que foi prescrito o uso de anticoncepcional, para redução do fluxo. No entanto, devido ao uso de Amato, teve de parar com o tratamento, tendo o fluxo retornado à intensidade anterior. Exame físico: IMC 22,6; pressão arterial: 110x70 mmHg. Ausculta cardíaca: bulhas cardíacas normofonéticas, rítmicas em 2 tempos, com sopro holossistólico em foco aórtico. Ausculta pulmonar: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios.

Hemograma (02/2021):

Hb: 10,7 | Ht: 32,7 | Hemácias: 4,42 | VCM: 74 | HCM: 24,2 | CHCM: 32,7 | RDW 14% | Leucócitos: 15010 | Plaquetas: 38800 | Neutrófilos segmentados: 90%.

Hemograma (08/2021):

Hb: 9,4 | Ht: 29,9 | VCM: 70,6 | HCM: 22,1 | CHCM: 31,4 | RDW 14,2%
| Leucócitos: 8.000 | Plaquetas: 300.067 | Neutrófilos segmentados: 64%.

Hemograma (02/2022):

Hb: 9,9 | Ht: 30,9 | VCM: 73,4 | HCM: 23,5 | CHCM: 32 | RDW 15,1%
| Leucócitos: 8.900 | Plaquetas: 300.000 | Neutrófilos segmentados: 70% |
Ferro sérico: 76 | Ferritina: 144.

Hemograma (03/2022):

Hb: 9,6 | Ht: 29,8 | VCM: 73,1 | HCM: 23,5 | CHCM: 32,2 | RDW 15,1% |
Leucócitos: 8.700 | Plaquetas: 402.000 | Neutrófilos segmentados: 57% | Ferro
sérico: 54 | Ferritina: 143.

Conduta: solicitação de novos exames laboratoriais com hemograma completo, reticulócitos, ferro sérico, ferritina, transferrina, TIBIC, saturação de transferrina, além de eletroforese de proteínas e análise de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase); necessidade de reencaminhamento com urgência para a Ginecologia para avaliação de hipermenorreia; encaminhamento para a nutrição e retorno ao hematologista após parecer da ginecologia e realização dos exames.

10/06/2022: paciente retornou ao ambulatório com o resultado dos exames laboratoriais, com queixa de sangramento esporádico pela língua, sem causa referida, aparecimento de lesão na boca e sangramento após escovar os dentes ou se alimentar, além de episódio de lesão na gengiva por queimadura com demora de três dias para cicatrização. Relatou também uma diminuição no fluxo menstrual devido ao uso de anticoncepcional receitado pelo ginecologista e em uso há um mês. Relata uma dor bilateral persistente na lombar que não foi tratada com tipo algum de medicamento. A paciente relatou também ITU recorrente, com disúria e polaciúria, tendo feito o uso de antibióticos por cinco dias com subsequente melhora completa do quadro. Exames 13/05/2022:

Hb: 10,8 | VCM: 70,2 | HCM: 23,4 | RDW 15,2% | Leucócitos: 8.710 | Plaquetas:
416.000 | Neutrófilos segmentados: 5.077 | Reticulócitos: 0,6 | Ferro sérico: 20
| Ferritina: 14 | Transferrina: 313.

Conduta: prescrito Noripurum EV, duas ampolas com 250ml cada de soro fisiológico por semana, durante três meses. Foi solicitado novo hemograma com contagem de reticulócitos, ferro, ferritina, transferrina e PCR. A paciente reencaminhada para nutrição com necessidade de retorno em quatro meses.

5 DISCUSSÃO

A síndrome, descrita em 1969 por Robinow, Silverman e Smith, é uma condição genética extremamente rara, com uma incidência de 1:500.000 nascidos vivos, caracterizada por encurtamentos de membros e por anomalias do crânio, da face e da genitália externa. Acometendo uma proporção igual entre homens e mulheres e apresentando baixa prevalência, em função da morte prematura de 5 a 10% dos pacientes^{1,2}.

Existem duas formas de transtorno: o transtorno dominante e o recessivo. No transtorno dominante, os pacientes geralmente apresentam sintomas moderados, enquanto que os casos recessivos possuem manifestações clínicas mais características e mais graves. O diagnóstico diferencial entre essas duas formas é feito com base na presença de fusões de costelas, condição encontrada exclusivamente na variante recessiva. Variantes bialélicas nos genes receptores *Tyrosine Kinase Like Orphan Receptor 2 (ROR2)* e *Nucleorredoxina (NXN)* foram implicados como genes causadores das formas recessivas dessa síndrome, sendo os pacientes com variantes NXN portadores de defeitos ósseos mais brandos em comparação com aqueles relacionados ao gene ROR2. Os genes responsáveis pela forma dominante são as variantes WNT5A³. A paciente relatada neste trabalho apresenta a forma mais branda da síndrome, a forma dominante ou tipo 2, dado que não há fusão de costelas.

A síndrome tem um amplo espectro clínico, tais como: baixa estatura; encurtamento mesomélico dos membros; braquidactilia com encurtamento da falange distal e hipoplasia ou distrofia ungueal; clinodactilia, sendo tais sintomas comuns em ambas as formas (dominante e recessiva). As deficiências da segmentação vertebral são comuns, sendo mais graves na forma recessiva (hemivértebras e escoliose são as mais frequentes). Essa síndrome faz com que os indivíduos acometidos tenham a face semelhante à de um feto de 8 semanas: face relativamente pequena, olhos afastados látero-lateralmente e asas nasais voltadas anteriormente⁴⁻⁶.

A paciente analisada possui 137 centímetros de altura e pesa cerca de 40 quilogramas, confirmando a baixa estatura característica da síndrome. Apesar de apresentar útero em formato bicorno, a paciente apresenta “vulva tipicamente feminina”, conforme consulta em ambulatório de ginecologia, indicando que, neste caso específico, não houve alterações da genitália externa.

Há, ainda, manifestações através de alterações dentárias e orais, como: apinhamento dentário, dentes irregulares ou até mesmo dentes supranuméricos, lábio em forma de "V" invertido mostrando os incisivos superiores, gengiva geralmente hiperplásica, micrognatismo e aquiloglossia. Com relação às características faciais, portadores desta condição podem apresentar hipertelorismo, hipoplasia do terço médio facial, ponte nasal alargada, nariz arrebitado e curto, e narinas antevertidas⁷. A paciente deste estudo, até os 8 anos de idade, tinha realizado 8 cirurgias orofaciais, incluindo gengivoplastia, extrações dos dentes com má formação e reconstrução de língua.

Ademais, podem aparecer alterações renais, como a hidronefrose, que pode predispor a infecções do trato urinário, bem como displasia cística do rim. Outro ponto a se destacar é com relação às alterações cardíacas, a exemplo da cardiopatia congênita, que pode levar à comunicação interatrial, coarctação da aorta, tetralogia de Fallot, atresia ou estenose da válvula pulmonar e atresia da válvula tricúspide. Por isso é importante realizar o rastreio de defeitos cardíacos congênitos ao nascimento, pois eles são a principal causa de mortalidade nos primeiros anos de vida desses pacientes. A paciente estudada de fato apresenta infecção recorrente do trato urinário e, como se verá na perspectiva da paciente, receia ser portadora de alguma cardiopatia que acredita poder levá-la a óbito, embora já tenha 25 anos. A cardiopatia está sendo investigada.

Em relação ao sistema neurológico, a maioria apresenta funções cognitivas normais, embora um retardo possa existir em até um quinto dos casos. A macrocefalia é comumente encontrada na Síndrome de Robinow e não indica um fator de risco para atraso no desenvolvimento^{8,9}. A paciente analisada neste estudo de caso de fato apresenta macrocefalia, sem atrasos no desenvolvimento cognitivo.

Não existem testes específicos ou marcadores biológicos que caracterizem especificamente a doença. Logo, o diagnóstico é baseado na apresentação clínica, principalmente no encontro da "face fetal", mas o exame radiológico é necessário para confirmar a presença de malformações esqueléticas. Além disso, tal achado clínico é de extrema importância para determinar a forma de herança autossômica da doença e também para excluir diagnósticos diferenciais com síndromes que apresentam manifestações clínicas semelhantes⁹.

Outro subsídio é o diagnóstico feito durante o pré-natal, a partir da 19ª semana de gestação, feito através da ultrassonografia fetal, que irá mostrar alterações esqueléticas, mas a gravidade da síndrome é difícil de determinar durante tal exame.

É importante fazer o aconselhamento genético para analisar uma possível presença de mutações genéticas que expliquem a origem da síndrome¹⁰.

A incidência reduzida da Síndrome de Robinow sofre grande influência dos casos subdiagnosticados. Isso ocorre, principalmente, pelo desconhecimento dessa síndrome por parte dos profissionais da saúde, pela pouca quantidade de casos relatados e pela baixa incidência dela ao redor do mundo. Além disso, há uma grande variabilidade clínica entre os afetados, dificultando o diagnóstico. Atualmente não há cura para a síndrome, portanto o manejo terapêutico dessa doença se concentra na resolução de complicações médicas¹¹.

6 PERSPECTIVA DA PACIENTE

A paciente assiduamente busca tratamento para as complicações relacionadas à Síndrome de Robinow. Sempre entendeu sua condição como a de uma pessoa portadora de deficiência física, bem como sempre entendeu suas limitações físicas, mentais e cognitivas. Porém, sem prejuízo para a saúde mental no que tange a aceitar essa condição.

Percebe que a família tem um cuidado e uma preocupação a mais com ela, sem nunca ter questionado a eles sobre como se sentem tendo um membro da família portador de deficiência.

Ao longo de 25 anos, observa que houve períodos de melhora e alguns de piora em seus sintomas, sendo a cefaleia o mais inconveniente, pois lhe incapacita para exercer suas atividades diárias na maior parte dos dias, ou seja, acarreta prejuízo funcional. Em função da pouca melhora com o uso de diversos medicamentos para essa questão, continua em testes terapêuticos para achar o medicamento que irá lhe proporcionar melhor alívio da cefaleia, sem acreditar em uma melhora a curto prazo.

Como está em investigação para cardiopatia, acredita que irá à óbito em função dessa complicação, mas continua esperançosa em seguir com a investigação e com o tratamento das demais condições.

REFERÊNCIAS

1. Mazzeu JF, Pardono E, Vianna-Morgante AM, Richieri-Costa A, Ae Kim C, Brunoni D, et al. Clinical characterization of autosomal dominant and recessive variants of Robinow syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2007;143(4):320-325 [acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31592>.
2. Robinow M, Silverman FN, Smith HD. A Newly Recognized Dwarfing Syndrome. *American Journal of Diseases of Children*. 1969;117(6):645-651 [acessado em 8 mar. 2023]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/503094>.
3. White JJ, Mazzeu JF, Coban-Akdemir Z, Bayram Y, Bahrambeigi V, Hoischen A, et al. WNT signaling perturbations underlie the genetic heterogeneity of Robinow syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2018;102(1):27-43 [acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.10.002>
4. Basman A, Akay G, Peker I, Gungor K, Akarslan Z, Ozcan S, et al. Dental management and orofacial manifestations of a patient with Robinow Syndrome. *J Istanb Univ FacDent*. 2017;51(2):43-8 [acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: <http://iupress.istanbul.edu.tr/en/journal/eor/article/robinow-sendromlu-bir-hastanin-orofasiyal-bulgulari-ve-dental-tedavisi-olgu-sunumu>.
5. Jain PS, Gupte TS, Jetpurwala AM, Pratik Dedhia S. Robinow Syndrome and Fusion of Primary Teeth. *Contemp Clin Dent*. 2017;8(3):479-81 [acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5644011/#!po=3.33333>.
6. Hosseini-Farahabadi S, Gignac SJ, Danescu A, Fu K, Richman JM. Abnormal WNT5A Signaling Causes Mandibular Hypoplasia in Robinow Syndrome. *Journal of Dental Research*. 2017;96(11):1265- 1272 [acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034517716916?url_ver=Z39.88-003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
7. Bunn KJ, Daniel P, Rösken HS, O'Neill AC, Cameron-Christie SR, Morgan T, et al. Mutations in DVL1 cause an osteosclerotic form of Robinow syndrome. *2015;96(4):623-630* [acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4385193/>.
8. Patton MA, Afzal AR. Robinow syndrome. *Journal of medical genetics*. 2002;39(5): 305-310 [acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1735132/pdf/v039p00305.pdf>.
9. Murali CN, Keena B, Zackhai EH. Robinow syndrome: a diagnosis at the fingertips. *Clinical Dysmorphology*. 2018;27(4):135-137 [acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126946/>.

10. Jeppesen BF, Hove HB, Kreiborg S, Hermann NV, Darvann TA, Jorgensen FS. Prenatal diagnosis of autosomal recessive Robinow syndrome using 3D ultrasound. *Clinical Case Reports*. 2017;5(7):1072-1076 [acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494388/>.

11. Bacino CA. ROR2-related Robinow syndrome. *GeneReviews* [Internet]: University of Washington, Seattle; c2005 [update 2019; acessado em: 8 mar. 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1240/>.