



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

2

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Antônio Fortes de Pádua Neto

PROCESSO Nº.: 00823182120188130471

SECRETARIA: Vara da Infância e Juventude

COMARCA: Pará de Minas

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: D. C. R. O.

IDADE: 7 anos

PEDIDO DA AÇÃO: medicamento Somatostatina

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 P 051

FINALIDADE / INDICAÇÃO: para tratamento da baixa estatura

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 66.881 e
43.129

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001639

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O medicamento pleiteado possui alternativa disponível no SUS

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme relatório médico datado de 01/10/2019, trata-se de DCRO, **6 anos e 9 meses, com síndrome da 3M e baixa estatura grave.** Em tratamento endocrinológico no Hospital das Clínicas da UFMG. Iniciou **tratamento com somatostatina, visando minimizar o grave comprometimento da estatura com resposta satisfatória.** **Necessita continuar o tratamento até que seja indicado sua suspensão.**

O termo **síndrome é utilizado para definir um conjunto de sinais e sintomas que se encontram associados a uma condição com etiologia conhecida ou não.** Muitas vezes estes achados clínicos servem para



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

2
direcionar ou estabelecer um diagnóstico específico. **Diversos pacientes com baixa estatura (escore-Z de altura < -2) apresentam quadros sindrômicos. Esses quadros podem ser decorrentes de fatores ambientais (como exposição fetal ao álcool), fatores infecciosos (ex: rubéola congênita) ou condições epigenéticas (como síndrome de Silver-Russell e Temple). Entretanto, na maioria dos pacientes com baixa estatura sindrômica a causa etiológica reside em um defeito genético.**

As causas genéticas-sindrômicas de distúrbio de crescimento podem ser didaticamente classificadas conforme o mecanismo molecular que resulta em um fenótipo pleiotrófico. Durante a investigação de uma criança com baixa estatura (escore-Z de altura < -2) devemos ficar atentos a sinais de alerta na história ou exame físico que sugiram uma condição sindrômica como: dismorfismos faciais; malformações maiores (agenesia renal, defeito de linha média, cardiopatia congênita grave); atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou déficit intelectual; desproporcionalidade grave ou deformidades esqueléticas. A investigação de um paciente sindrômico inicia-se com uma completa anamnese e um exame físico detalhado com o objetivo de permitir a coleta precisa do maior número de informações que permitam o reconhecimento de uma condição já descrita. Exames complementares, como ecocardiograma e ultrassom de abdome, avaliações auditiva e oftalmológica, além de RNM de encéfalo (especialmente em quadros neurológicos) e Rx de esqueleto (na suspeita de displasia esquelética) são comumente necessários. Abordagem genômica para investigação dos pacientes com quadros sindrômicos, especialmente para aqueles sem hipótese diagnóstica após a avaliação clínica são indicadas. O uso de estudos através de cariótipo molecular e sequenciamento exômico tem permitido estabelecer o diagnóstico



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

² etiológico com maior agilidade e menor custo que a abordagem tradicional. História de casos semelhantes na família ou de consanguinidade reforçam a possibilidade de se tratar de uma condição genética. Há aproximadamente duas mil síndromes associadas à baixa estatura descritas no Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Dependendo da familiaridade do endocrinologista com as principais síndromes associadas com distúrbio do crescimento, recomenda-se a avaliação em conjunto com um geneticista experiente.

A Síndrome do 3 M, é uma condição rara com aproximadamente 200 casos descritos no mundo. Recebeu esta denominação em homenagem aos três autores que a descreveram em 1975: Miller, McKusick e Malvaux. É uma condição genética rara, autossômica recessiva, causada por mutações no gene Cullin 7 (CUL7) no cromossomo 6p21.1, em 65% dos casos ou no Gene 1 do tipo obscurina (OBSL1) no cromossomo 2q35-36.1, em 30% dos casos), gene esse que codifica uma proteína adaptadora do citoesqueleto. Um terceiro gene foi recentemente identificado, codificando o domínio da bobina em espiral contendo a proteína 8 (CCDC8), no cromossomo 19q13.32. Não está totalmente claro como *mutações em CUL7* acabam afetando o fenótipo da síndrome de 3-M, mas há algumas observações importantes que o IT7 está envolvido na degradação do gene supressor de tumor p-53, sugerindo que a deficiência de CUL7 leva à regulação do gene p53, resultando em atraso de crescimento e proliferação pela presença de proteínas de ligação/transporte IGF-1 com grande afinidade com o IGF-1, por isso, juntando-a em grandes quantidades, a atividade IGF-1 diminui, com o consequente declínio no crescimento. OBSL1 é, por sua vez, uma proteína citoesqueleto, que interage e estabiliza CUL7, e CCDC8 ainda não tem função conhecida. Há interação física entre o OBSL1 com c-L7 e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

² CCDC8, o que sugere que essas três proteínas são membros da mesma via regulatória de crescimento humano.

Clinicamente a síndrome caracteriza-se, como uma das importantes causas sindrômicas de baixa estatura de início perinatal não associada à microcefalia ou displasias esqueléticas. A característica mais relevante nessa síndrome é um crescimento proporcional, mas severamente diminuído, num processo que começa no útero, detectado durante a segunda metade da gravidez, que persiste no período pós natal e resulta em uma altura adulta de 115-150cm, média de 135,5cm. O retardo pré e pós-natal é acompanhado por características faciais e esqueléticas específicas, s e com inteligência normal. O severo e acentuado retardo do crescimento da criança é eprcebido nas curvass de crescimento que mostram -4 a -6 DS. A despeito da variação fenotípica, não há descrição de correlação genotípica/fenotípica. Classicamente os pacientes apresentam características craniofaciais, que nos primeiros anos de vida destacam-se por cabeça grande, cara redonda, frontal amplo, sobrancelhas cheias, face mediana hipoplásica, ponta do nariz carnuda, narinas antevértidas, com boca e lábios proeminentes e mento proeminente. Com os anos a face se torna triangular com mento pontiagudo e fino. A circunferência da cabeça geralmente permanece dentro da faixa normal e, em associação à testa proeminente, é dada a impressão de uma cabeça desproporcionalmente grande em comparação ao tamanho do corpo. As anomalias esqueléticas consistem em trapézio proeminente, com ombros quadrados, pescoço largo e curto, esterno deformado, tórax curto, escápulas aladas, quinto dedo curto, curvatura incomum dos dedos: clindactilia, pés planos com calcanhares proeminentes, hipermobilidade articular generalizada ou confinada a



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

² **algumas articulações** (quadris deslocados). Às vezes, a **espinha bífida oculta está presente no nível lombossacro**. Os corpos vertebrais são geralmente **altos e encurtados**, por aumento do diâmetro antero-posterior e transversal reduzido, especialmente na região lombar; há **hiperlordose e cifose torácica**. Os ossos longos são **cilíndricos com diáfises finas**, devido ao enfraquecimento das regiões diafisária que favorecem um aspecto ampliado das zonas metafisárias. A **pelve é pequena, com pequenas asas ilíacas**. A **idade óssea está ligeiramente atrasada**. Não há **déficits de inteligência nem má formações maiores em sistemas orgânicos**. Uma das **dificuldades em tornar esse diagnóstico precoce é que o estudo radiológico completo do esqueleto é geralmente normal no período do recém-nascido**, com apenas um peito largo e costelas finas. Um **achado radiológico muito importante que o diferencia de outras displasias são os corpos vertebrais altos com diâmetro antero-posterior e transversal reduzido, especialmente na região lombar**, que se torna evidente com a idade e pode ainda não ser observado aos dois anos de vida.

Vale destacar que nessa síndrome a **função gonadal em mulheres é normal**, enquanto **nos homens é observado um hipogonadismo hipergonadotrópico, com subfertilidade ou infertilidade**. Os níveis de hormônio do crescimento (**GH**) são geralmente **normais**, e os níveis de **IGF-1 normais ou baixos**, enquanto a **resposta à terapia GH é ruim**, o que sugere que haja um grau de resistência no eixo GH-IGF.

O GH é um polipeptídeo produzido e secretado por células especializadas da hipófise anterior e tem por principal função a **promoção do crescimento e do desenvolvimento corporal**. É indispensável durante o período de crescimento e sem ele a estatura adulta normal não pode ser alcançada. Além disto, participa da regulação do



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

² metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos. A sua forma sintética é chamado de **somatropina humana recombinante nome comercial Genotropin** ou hormônio do crescimento humano recombinante (**rhGH**), produzido laboratorialmente desde 1985, inicialmente, como fármaco para promover crescimento em **situações de insuficiência do hormonal e em situações não patológicas. A indicação formal e indiscutível do uso do GH é na terapêutica de reposição hormonal quando o paciente não produz adequadamente necessitando de sua suplementação.** Portanto, a clássica e indiscutível indicação formal do uso do GH é para as **crianças com baixa estatura devido à sua falta. A deficiência de GH, conhecida como hipopituitarismo, pode ser congênita ou adquirida.** As causas congênicas são menos comuns e podem ou não estar associadas a defeitos anatômicos. As causas adquiridas incluem tumores e doenças infiltrativas da região hipotálamo-hipofisária, tratamento cirúrgico de lesões hipofisárias, trauma, infecções e infarto hipofisário ou radioterapia craniana. A deficiência de GH ocorre de maneira isolada ou em associação a outras deficiências de hormônios hipofisários. Assim, além da indicação clássica na deficiência hormonal de GH, o **tratamento para promover altura em crianças síndrômicas é feito com rhGH em outras indicações consideradas consensuais, quais sejam: baixa estatura associada à Síndrome de Turner e de Prader-Will, nas situações de insuficiência renal crônica, e em alguns casos criteriosamente selecionados de crianças consideradas PIG, que permanecem com baixa estatura e baixa velocidade de crescimento após os 02 anos, as quais podem ser consideradas candidatas ao uso do GH. Outras indicações têm sido consideradas como relativas, discutíveis, controversas e estão no campo dos casos de deficiências hormonais parciais e/ou normalidade, as quais exigem a adoção de rigorosa e criteriosa avaliação, que seja**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

capaz de **identificar quem efetivamente tenha indicação**, em que pesem os benefícios alcançados, sejam **suficientes a ponto de justificar uma terapêutica hormonal injetável, de uso diário, não isenta de riscos, e extremamente onerosa**. Existem **alguns estudos que sugeriram poder existir algum benefício do uso de altas doses de rhGH na abordagem da baixa estatura na síndrome 3 M** entretanto sem citação em consensos. A literatura, apesar de escassa, mostra que o tratamento médico com rhGH, embora geralmente administrado, não pareça ser eficiente. A resposta do GH varia amplamente entre os indivíduos com a síndrome 3M. Certos estudos descobriram que o tratamento com rhGH é benéfico, enquanto outras investigações descreveram esse tratamento como sem efeito. Em parte, a resposta de pacientes individuais ao rhGH depende de seus genes causadores específicos para a síndrome 3M. Por exemplo, o tratamento com rhGH produziu uma resposta melhor em um paciente com uma mutação CCDC8 do que em um paciente com uma mutação OBSLB1. Até o momento, uma boa resposta ao tratamento com rhGH foi relatada para apenas um paciente com uma mutação CUL7. Devido à raridade da síndrome 3M, dados insuficientes estão disponíveis para estudos de correlação fenótipo-genótipo, particularmente pesquisas que abordam a resposta ao tratamento com rhGH.

É necessário considerar as nossas diferenças populacionais e aceitar o desafio da biodiversidade. O papel da medicina é assegurar que as crianças adquiram todas as capacidades que lhe permitam competir “normalmente” na sociedade e não transformá-las em “iguais” competidores. Uma vez que não está demonstrado, que uma maior estatura esteja necessariamente associada a modificações positivas na qualidade de vida. Intervenções não hormonais de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

2
natureza psicológica e reforço de medidas de suporte constitui um marco fundamental na abordagem de crianças com baixa estatura e de suas famílias. Embora há uma atribuição, ora pela comunidade científica, ora pela sociedade em geral, de associação entre crianças de baixa estatura com maior prejuízo social e diminuição das capacidades individuais, **trata-se de suposição, não cientificamente comprovada.**

A rede pública disponibiliza a somatropina, através de protocolo para pacientes portadores de hipopituitarismo (deficiência do hormônio). Não há previsão de fornecimento regular para o quadro de síndrome de 3 M apresentada pela requerente em consonância com os consensos disponíveis.

Conclusão: trata-se de criança feminina de 6 anos e 9 meses, com síndrome da 3M e baixa estatura grave. Em tratamento endocrinológico. iniciou uso de somatostatina, visando minimizar o comprometimento grave da estatura com resposta satisfatória. Necessita continuar o tratamento até que seja indicado sua suspensão.

O termo síndrome é utilizado para definir um conjunto de sinais e sintomas que se encontram associados a uma condição com etiologia conhecida ou não. Muitas vezes estes achados clínicos servem para direcionar ou estabelecer um diagnóstico específico. Diversos pacientes com baixa estatura (escore-Z de altura < -2) apresentam quadros sindrômicos. Esses quadros podem ser decorrentes de fatores ambientais, infecciosos ou condições epigenéticas. Entretanto, na maioria dos pacientes com baixa estatura sindrômica a causa etiológica reside em um defeito genético.

A Síndrome do 3 M, é uma condição genética rara, autossômica recessiva, causada por mutações no gene CUL7, OBSL1 e raramente no CCDC8. Não está totalmente claro como mutações em CUL7 acabam



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

² afetando o fenótipo da síndrome de 3-M, mas sabe-se que as proteínas de ligação/transporte IGF-1 têm grande afinidade com o IGF-1, e estando maior nessa síndrome, em grandes quantidades, a atividade IGF-1 diminui, levando ao declínio no crescimento. Clinicamente a síndrome tem como a característica mais relevante o crescimento proporcional, mas severamente diminuído, num processo que começa no útero, detectado durante a segunda metade da gravidez, que persiste no período pós natal e resulta em uma altura adulta de 115-150cm, média de 135,5cm. O retardo pré e pós-natal é acompanhado por características faciais e esqueléticas específicas e com inteligência normal. Destaca-se que a função gonadal em mulheres é normal, enquanto nos homens há um hipogonadismo hipergonadotrópico, com subfertilidade ou infertilidade. Os níveis de hormônio do crescimento (GH) são geralmente normais, e os níveis de IGF-1 normais ou baixos, enquanto a resposta à terapia hormonal de crescimento é ruim, o que sugere que haja um grau de resistência no eixo GH-IGF.

A indicação clássica do rhGH é na deficiência hormonal de GH. Além dessa indicação o tratamento para promover altura em crianças sindrômicas é feito com rhGH em outras indicações consideradas consensuais, quais sejam: baixa estatura associada à Síndrome de Turner e de Pradder-Will, nas situações de insuficiência renal crônica, e em alguns casos criteriosamente selecionados de crianças PIG, que permanecem com baixa estatura e baixa velocidade de crescimento após os 02 anos, as quais podem ser consideradas candidatas ao uso do GH. Outras indicações têm sido consideradas como relativas, discutíveis, controversas e estão no campo dos casos de deficiências hormonais parciais e/ou normalidade, as quais exigem a adoção de rigorosa e criteriosa avaliação, que seja capaz de identificar quem



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

efetivamente tenha indicação, em que pesem os benefícios alcançados, sejam suficientes a ponto de justificar uma terapêutica hormonal injetável, de uso diário, não isenta de riscos, e extremamente onerosa. **Existem alguns estudos que sugeriram poder existir algum benefício do uso de altas doses de rhGH na abordagem da baixa estatura na síndrome 3 M entretanto sem citação em consensos. A literatura, apesar de escassa, mostra que o tratamento médico com rhGH, embora geralmente administrado, não pareça ser eficiente. Em parte, a resposta de pacientes individuais ao rhGH depende de seus genes causadores específicos para a síndrome 3M. Por exemplo, o tratamento com rhGH produziu uma resposta melhor em um paciente com uma mutação CCDC8 do que em um paciente com uma mutação OBSLB1. Até o momento, uma boa resposta ao tratamento com rhGH foi relatada para apenas um paciente com uma mutação CUL7. Devido à raridade da síndrome 3M, dados insuficientes estão disponíveis para estudos de correlação fenótipo-genótipo, particularmente pesquisas que abordam a resposta ao tratamento com rhGH.**

O SUS disponibiliza o rhGH através de protocolo para pacientes portadores de hipopituitarismo; não havendo previsão de fornecimento regular para o quadro apresentado pela requerente, baixa estatura de crianças com síndrome 3 M.

Vale ressaltar que não **está demonstrado, que uma maior estatura esteja necessariamente associada a modificações positivas na qualidade de vida das pessoas com baixa estatura. Intervenções não hormonais de natureza psicológica e reforço de medidas de suporte constitui um marco fundamental na abordagem dessas crianças e suas famílias.**

V – REFERÊNCIAS:



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

- 1) Secretaria de Atenção à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 28, de 30 de novembro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo. Brasília, 2018. Disponível em: [http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/14/PCDT-Deficiencia-do-Hormoni o-de-Crescimento-Hipopituitarismo.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/14/PCDT-Deficiencia-do-Hormoni-o-de-Crescimento-Hipopituitarismo.pdf).
- 2) Portaria nº 110 de 10 de março de 2010, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipopituitarismo. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0110_10_03_2010.htm.
- 3) Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. **Horm Res Paediatr** 2016;86:361–97. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/452150>.
- 4) Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH, on behalf of the Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. **Horm Res Paediatr**. 2016;86:361-97. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/452150>.
- 5) Aracena MA, Macho LF, Cornier-Daire V, Huber-Lequesne C, Nishimura GY. Síndrome 3-M: descripción clínica-radiológica. Caso clínico. **Rev Chil Pediatr**. 2012;83(6):587-94. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000600009&lng=es&nrm=so&tlng=es.
- 7) Takatani T, Shiohama T, Takatani R Shimojo N. A novel CUL7 mutation



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

in a Japanese patient with 3M syndrome. **Human Genome Variation**. 2018;5 (30):1-4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41439-018-0029-3#citeas>

8) Miller JD, McKusick VA, Malvaux P, Temtamy S, Salinas C. The 3-M syndrome: a heritable low birthweight dwarfism. **Birth Defects Orig Artic Ser**. 1975;11(5): 39–47. Disponível em:

9) Hanson D, Murray PG, O’Sullivan J, Donnai D, Clayton PE, Black GCM. Exome sequencing identifies CCDC8 mutations in 3-M syndrome, suggesting that CCDC8 contributes in a pathway with CUL7 and OBSL1 to control human growth. **Am J Hum Genet**. 2011; 89:148–53. Disponível em: [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(11\)00221-7](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(11)00221-7).

10) Hanson D, Murray PG, Black GC, Clayton PE. The genetics of 3-M syndrome: unravelling a potential new regulatory growth pathway. **Horm Res Paediatr**. 2011;76(6):369-78. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/334392>.

11) Hanson D, Murray PG, Coulson T, Sud A, Omokanye A, Stratta E, Sakhinia F, Bonshek C, Wilson LC, Wakeling E, Temtamy SA, Aglan M, Rosser EM, Mansour S, Carcavilla A, Nampoothiri S, Khan WI, Banerjee I, Chandler KE, Black GC, Clayton PE. Mutations in CUL7, OBSL1 and CCDC8 in 3-M syndrome lead to disordered growth factor signalling. **J Mol Endocrinol**. 2012;49(3):267-75. Disponível em: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/49/3/267.xml>.

12) Shapiro L, Chatterjee S, Ramadan DG, Davi KT, Savage MO, Metherell LA, Storr HL. Whole-exome sequencing gives additional benefits compared to candidate gene sequencing in the molecular diagnosis of children with growth hormone or IGF-1 insensitivity. **Eur J Endocrinol**. 2017; 177(6): 485-



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

501. Disponível em: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/177/6/EJE-17-0453.xml>

13) Deeb A, Afandi O, Attia S, El fatih A. 3-M syndrome: a novel *CUL7* mutation associated with respiratory distress and a good response to GH therapy. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2015; 1: 150012-4. Disponível em: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2015/1/EDM15-0012.xml>.

V - DATA:

26/10/2020 NATJUS - TJMG