

SÍNDROME DE ROBINOW: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Júlio César Ribeiro Henke⁽¹⁾
Lucas Rafaeli Tavares da Silva⁽²⁾
Taynara Augusta Fernandes⁽³⁾
Marcus Vinícius Moreira Barbosa⁽⁴⁾

Data de submissão: 21/11/2021. Data de aprovação: 29/11/2021.

Resumo – Entende-se por distúrbios genéticos, doenças e/ou síndromes provocadas por anomalias em um ou mais genes ou cromossomos. Acerca dessas doenças raras, temos a Síndrome de Robinow conhecida também como “Síndrome da face fetal”, doença genética rara que apresenta sintomas como baixa estatura, características de alterações faciais e hipoplasia genital. Foi realizado um estudo de revisão de literatura nas bases de dados digitais: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Os critérios de inclusão foram: artigos relacionados ao tema, na língua inglesa e portuguesa e com disponibilidade de acesso ao texto na íntegra. Os critérios de exclusão foram artigos que não atendiam ao tema ou que tinham outro desfecho clínico que não a patologia em questão. Foram selecionados dez artigos para compor o quadro, havendo consenso entre os autores das formas autossômica dominante e recessiva da síndrome. Os sinais clínicos predominantes foram: características nasais, hipoplasia do terço médio da face, encurtamento mesomélico de membros, braquidactilia, clinodactilia, micropênis e baixa estatura. Os trabalhos apresentam consonância de informações acerca das variações clínicas (dominante e recessiva). Com relação ao tratamento, os autores trazem cirurgias corretivas como opção. Por fim, sua gravidade depende da herança autossômica, sendo a recessiva com quadros mais severos. Ademais, foi possível compreender os critérios para diagnosticar, tais como característica de braquimelia do antebraço, baixa estatura e hipoplasia genital.

Palavras-chave: Braquimelia mesomélica. Nanismo. Síndrome da face fetal.

ROBINOW SYNDROME: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Abstract – It is understood as genetic disorders, diseases and/or syndromes caused by abnormalities in one or more genes or chromosomes. Regarding these rare diseases, we have Robinow's Syndrome, also known as “Fetal Face Syndrome”, a rare genetic disease that presents symptoms such as short stature, characteristics of facial changes and genital hypoplasia. A literature review study was carried out in digital databases: Online System for Search and Analysis of Medical Literature (MEDLINE)

¹ Graduando do curso de Medicina do ITPAC – Porto Nacional. julio.henke@hotmail.com
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9455168609150607>

² Graduando do curso de Medicina do ITPAC – Porto Nacional. lucasrafaeli@yahoo.com.br. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7047111531450322>

³ Professora Mestra do curso de Medicina do ITPAC – Porto Nacional. taynara.fernandes@itpacporto.edu.br. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5074691129338244>

⁴ Professor Doutor do curso de Medicina do ITPAC – Porto Nacional. marcus.barbosa@itpacporto.edu.br. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0228228701001964>

and Virtual Health Library (VHL). Inclusion criteria were: articles related to the topic, in English and Portuguese and with access to the full text. Exclusion criteria were articles that did not address the topic or that had a clinical outcome other than the pathology in question. Ten articles were selected to compose the picture, with a consensus among the authors regarding the autosomal dominant and recessive forms of the syndrome. The predominant clinical signs were: nasal characteristics, hypoplasia of the middle third of the face, mesomelic shortening of the limbs, brachydactyly, clinodactyly, micropenis and short stature. The works present consonance of information about clinical variations (dominant and recessive). Regarding treatment, the authors present corrective surgery as an option. Finally, its severity depends on autosomal inheritance, being recessive with more severe conditions. Furthermore, it was possible to understand the criteria for diagnosis, such as characteristics of forearm brachymelia, short stature and genital hypoplasia.

Keywords: Dwarfism. Fetal face syndrome. Mesomelic brachymelia

Introdução

Em 1969, Robinow e colaboradores descreveram um tipo raro de nanismo sindrômico, de amplo espectro, caracterizado por alterações craniofaciais e encurtamento mesomélico dos membros, denominada de “Síndrome de Robinow” (SR) ou “Síndrome da face fetal”. Os indivíduos acometidos têm a face semelhante à de um feto de 8 semanas e podem apresentar, entre outras alterações, anomalias vertebrais, hipoplasia genital braquidactilia e clinodactilia (HOSSEINI-FARAHABADI *et al.*, 2017).

A severidade dos achados clínicos está relacionada à natureza autossômica dominante ou recessiva da condição. A forma dominante é determinada por mutações no gene WNT5A (3p14), enquanto a recessiva envolve mutações no gene ROR2 (9q22), está, em sua maioria, ligada a casamentos consanguíneos e apresenta anormalidades esqueléticas mais severas (AKSIT *et al.*, 1997; MOSSAAD *et al.*, 2018; PATTON; AFZAL, 2002; ROIFMAN *et al.*, 2015; SILVIA *et al.*, 2015; SLEESMAN; TOBIAS, 2003).

Cerca de 10-15% dos pacientes portadores de Robinow apresentam deficiência intelectual (PATTON; AFZAL, 2002). Cardiopatias congênitas também podem estar presentes e devem ser cuidadosamente consideradas no planejamento do tratamento odontológico, assim como as alterações na cavidade bucal (SILVIA *et al.*, 2015). As características orais são específicas com lábio em forma de “V” invertido, mostrando os incisivos superiores e a gengiva, geralmente hiperplásica, micrognatia e anquiloglossia (PATTON; AFZAL, 2002). Os dentes são irregulares e o apinhamento é comum, tanto na dentição decídua quanto na permanente (SOMAN; LINGAPPA, 2015).

Nesse sentido, o presente trabalho objetiva realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito da Síndrome de Robinow - uma síndrome rara com repercussões sistêmicas que impactam sobremaneira a qualidade de vida do portador, visando preencher uma lacuna de conhecimento.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo, descritivo-exploratório, no qual foi realizado um levantamento nas bases de dados digitais para a obtenção de fontes científicas robustas. Toda a metodologia utilizada esteve voltada para a obtenção de dados

pautados em critérios científicos e que contribuam para o conhecimento na área médica.

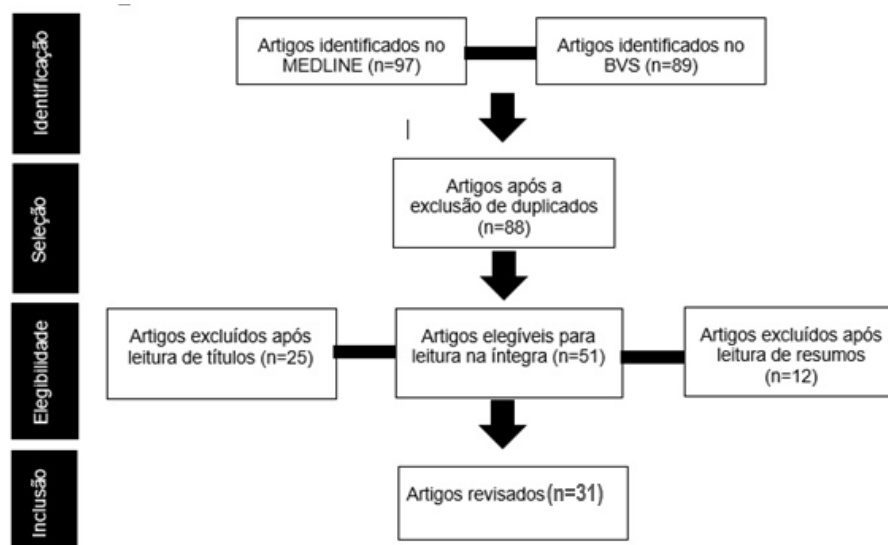
Para a revisão sistemática da literatura, foram utilizadas as seguintes bases de dados: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Empregando como descritores os termos: “Síndrome de Robinow/*Robinow Syndrome*”, “Síndrome de Robinow dominante/*Dominant Robinow Syndrome*”, “Robinow Recessiva/*Recessive Robinow*” e “Robinow ROR2”.

Após leitura atenta dos títulos e resumos dos artigos, foi incluído na pesquisa os artigos que abordaram a Síndrome de Robinow como discussão central. Nessa seleção, prezamos pelos trabalhos que descreviam os mecanismos e repercussões da síndrome no portador, que estavam nos idiomas inglês e português, disponíveis na íntegra e de forma gratuita.

Dessa forma, foram incluídos na pesquisa os artigos em língua inglesa e portuguesa. Foram considerados como requisitos importantes, a relevância, publicação mais recente em revistas conhecidas e confiáveis. Os critérios de exclusão foram artigos que não atendiam aos objetivos do trabalho acerca do estudo da Síndrome de Robinow, artigos duplicados ou que possuíam restrição de acesso, como também, trabalhos que não apresentaram metodologia adequada ou não abordaram a área de interesse deste trabalho foram descartados, por fim, excluimos da seleção aqueles artigos que tinham outro desfecho clínico que não a síndrome, assim como os trabalhos de dados repetidos. Feito isso, foi realizada a leitura completa dos artigos, separando-os por tema e tipo de abordagem no contexto da Síndrome de Robinow.

Então os artigos foram compilados e suas informações foram analisadas e sintetizadas de forma descritiva, o que possibilitou classificar e reunir o conhecimento produzido sobre o tema até a data da pesquisa. Os resultados e discussões estão apresentados por figuras, quadros e textos.

Figura 1: Seleção de artigos para o estudo.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Resultados e Discussão

A partir da identificação das literaturas foram revisados 31 artigos, que correspondem a 60,78% dos artigos elegíveis para leitura na íntegra. Os trabalhos mais recentes são 10, desses 31, e por isto, foram escolhidos para serem descritos no quadro a seguir conforme os autores, título, ano de publicação e principais características do estudo.

Quadro 1 – Descrição dos trabalhos selecionados

Autores	Título	Ano	Principais Características
BACINO, M.D.; CARLOS, A.	ROR2 Síndrome <i>Robinow</i> – relacionados.	2019	<i>ROR2A</i> síndrome de <i>Robinow</i> relacionada é caracterizada por características craniofaciais distintas, anormalidades esqueléticas e outras anomalias. As características craniofaciais incluem macrocefalia, testa larga proeminente, orelhas de implantação baixa, hipertelorismo ocular, olhos proeminentes, hipoplasia da face média, nariz curto arrebitado com ponte nasal deprimida e narinas dilatadas, boca grande e triangular com incisivos e gengivas superiores expostos, hipertrofia gengival, desalinhados, anquiloglossia e micrognatia. As anormalidades esqueléticas incluem baixa estatura, encurtamento mesomérico ou acromesomérico de membros, hemivértebras com fusão de vértebras torácicas e braquidactilia. Outras características comuns incluem micropênis com ou sem criptorquidia em homens e tamanho do clitóris reduzido e hipoplasia dos grandes lábios em mulheres, anormalidades do trato renal e hipoplasia ou distrofia ungueal.
HOSSEINI-FARAHABAD I, S. et al.	Sinalização anormal de WNT5A causa hipoplasia mandibular na síndrome de <i>Robinow</i> .	2017	O estudo de doenças genéticas raras fornece informações valiosas sobre a função do gene humano. Aqui, investigamos a síndrome de <i>Robinow</i> dominante (RS), que afeta a via de sinalização WNT5A. A RS autossômica dominante é causada por mutações sem sentido em WNT5A ou mutações sem sentido na proteína adaptadora DVL1 ou DVL3. A forma recessiva da doença é causada por mutações de perda de função no receptor ROR2. RS é caracterizada por hipertelorismo, face

			<p>média e hipoplasia mandibular. Os 3 vírus experimentais WNT5A, WNT5A ou WNT5A – todos causaram encurtamento da mandíbula no lado injetado em comparação com os controles GFP. Embora os fenótipos inicialmente parecessem semelhantes, descobrimos interrupção específica da polaridade e forma dos condrócitos, inibição da migração celular, diferenças na expressão do gene alvo e ausência de sinalização de JNK apenas na presença de vírus mutantes.</p>
JEPPESEN, B.F. et al.	Diagnóstico pré-natal da síndrome de <i>Robinow</i> autossômica recessiva usando ultrassom 3D.	2017	<p>A forma autossômica recessiva da síndrome de <i>Robinow</i> tem nanismo causado por uma mutação genética no gene ROR2, um receptor de tirosina quinase que está ligado ao desenvolvimento do esqueleto. A forma autossômica dominante da síndrome com mutações em WNT5A é fenotipicamente mais branda com estatura normal. Apresentamos um caso com diagnóstico pré-natal de síndrome de <i>Robinow</i> autossômica recessiva, detectada na idade gestacional de 21 semanas por ultrassonografia 3D. Na literatura, apenas dois casos recessivos foram detectados no período pré-natal.</p>
MAZZEU, J.F. et al.	Caracterização clínica de variantes autossômicas dominantes e recessivas da síndrome de <i>Robinow</i> .	2007	<p>As frequências de sinais clínicos considerados importantes para a discriminação das variantes dominantes ou recessivas foram estimadas em uma amostra de 38 pacientes examinados pessoalmente pelos autores e de 50 afetados da literatura. Usando a presença de fusões de costela como diagnóstico da variante recessiva e também com base no padrão de herança em casos familiares, classificamos 37 pacientes com a forma recessiva e outros 51 com a forma dominante. Os sinais clínicos presentes em mais de 75% dos pacientes com qualquer uma das formas e, portanto, os mais importantes para a caracterização dessa síndrome foram hipertelorismo, características nasais</p>

			(ponte nasal grande, nariz arrebitado curto e narinas antevertidas), hipoplasia do meio da face, membro mesomélico encurtamento, braquidactilia, clinodactilia, micropênis e baixa estatura. Hemivértebra e escoliose estavam presentes em mais de 75% dos pacientes com a forma recessiva, mas em menos de 25% dos pacientes com a forma dominante. Hérnia umbilical (32,3%) e dentes supranumerários (10,3%) foram encontrados exclusivamente em pacientes com a forma dominante.
MOSSAAD, A.M. et al.	Tratamento cirúrgico das características faciais da síndrome de <i>Robinow</i> : um relato de caso.	2018	No presente caso, realizam-se algumas reconstruções faciais, incluindo nariz, lábios e face média usando bloco ósseo autógeno retirado do queixo, em vez de usar material de enxerto aloplástico como policaprolactona PCL por medo da interação do tecido e da possibilidade de rejeição do enxerto. Em 2009, uma paciente do sexo feminino de 8 anos foi relatada por Eronat N. et al. O paciente nasceu de pais consanguíneos e apresentava anomalias típicas do tipo recessivo, como baixa estatura e características faciais dismórficas, além de achados orodentais típicos. Nenhuma interferência cirúrgica foi feita para aquele caso. No entanto, no presente estudo, a decisão foi feita pelo manejo cirúrgico em relação às características faciais tentando converter a aparência do paciente de sindrômica para não sindrômica.
MURALI, C.N.; KEENA, B.; ZACKHAI, E.H.	Síndrome de <i>Robinow</i> : um diagnóstico na ponta dos dedos.	2018	O exame físico foi notável para membros curtos e falange distal ampla, aparentemente duplicada, dos dígitos 1–2 de ambas as mãos. Sua dismorfologia facial incluía protuberância frontal, hipoplasia malar, ponte nasal plana, hipertelorismo, narinas antevertidas e bochechas cheias. A imagem foi notável para útero de aparência normal, mas nenhum tecido gonadal na ultra-sonografia pélvica, bem como falanges distais bífidas do



			<p>primeiro e segundo dígitos bilaterais em radiografias de mão. De suas várias características dismórficas, descobriu-se que suas falanges distais duplicadas são as mais exclusivas e marcantes, e pesquisamos extensivamente a literatura em busca de relatos de casos semelhantes, mas não encontramos nenhum na época. Seu curso clínico foi marcado por insuficiência cardiorrespiratória, necessitando de ventilação mecânica crônica, e ela finalmente foi submetida a traqueostomia.</p>
PERSON, A.D. et al.	Mutações WNT5A em pacientes com síndrome de <i>Robinow</i> autossômica dominante.	2010	<p>Neste trabalho, descreveram-se as variações da sequência de codificação WNT5A na família original na qual a síndrome de <i>Robinow</i> foi descrita e um segundo paciente não relacionado. As características da síndrome de <i>Robinow</i> incluem encurtamento mesomélico dos membros, perfil facial plano, testa proeminente e hipertelorismo. Recentemente, a sinalização Wnt demonstrou ser um fator importante no controle das diferenças no desenvolvimento facial entre galinhas e camundongos. As comparações das formas dominante e recessiva da síndrome de <i>Robinow</i> sugerem que, durante o desenvolvimento normal, a concentração do ligante governa o grau de crescimento do membro e o desenvolvimento contínuo das estruturas faciais. Humanos com mutações heterozigoto ROR2 de perda de função são portadores não afetados.</p>
ROIFMAN, M. et al.	Síndrome de <i>Robinow</i> Autossômica Dominante.	2019	<p>A síndrome de <i>Robinow</i> autossômica dominante (ADRS) é caracterizada por achados esqueléticos (baixa estatura, encurtamento do membro mesomélico predominantemente dos membros superiores e braquidactilia), anormalidades genitais (em homens: micropênis / pênis alado, escroto hipoplásico, criptorquidia; em mulheres: clitóris hipoplásico) e grandes lábios), dismórfico características faciais (olhos amplamente espaçados e</p>

			proeminentes, protuberância frontal, narinas antevertidas, retrusão do meio da face), anormalidades dentais língua bilobada e macrocefalia pré-natal ocasional que persiste pós-natal.
SILVIA, A.P. et al.	Síndrome de Robinow e otorrinolaringologia- A propósito de um caso clínico.	2015	A SR é uma condição genética heterogênea com uma incidência de cerca 1:500 000 e baixa prevalência devido à morte prematura de 5% a 10% das crianças causada por malformações cardíacas. As duas formas genéticas da SR têm como traços comuns mais frequentes a baixa estatura, encurtamento mesomérico dos membros, fácies fetal, anomalias craniofaciais, hipoplasia genital externa, braquidactilia e clinodactilia. A fácies fetal caracteriza-se por uma região frontal proeminente, hipertelorismo marcado, hipoplasia do terço médio da face com nariz pequeno e ponta arrebitada. O dismorfismo facial tende a tornar-se menos evidente com o crescimento. As anomalias ósseas craniofaciais condicionam patologias otorrinolaringológicas importantes, nomeadamente a hipoacusia de condução pela predisposição à otite média com efusão ou pelas alterações ossiculares.
YAN, L. et al.	Wnt5a induz homodimerização e ativação do receptor tirosina quinase Ror2.	2008	Wnts são glicoproteínas secretadas que controlam processos biológicos vitais, incluindo embriogênese, organogênese e tumorigênese. Wnts são classificados em várias subfamílias dependendo das vias de sinalização que ativam, com a subfamília canônica ativando a via Wnt / β -catenina e a subfamília não canônica ativando uma variedade de outras vias, incluindo a sinalização Wnt / cálcio e a pequena GTPase / Via da quinase c-Jun NH2-terminal. Wnts se ligam a um receptor de membrana Frizzled e um co-receptor, a proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.



Os trabalhos supracitados trazem dados sobre distinções clínicas importantes entre as formas autossômica dominante e recessiva da síndrome. Mazzeu *et al.* (2007), por exemplo, relatam a frequência de sinais clínicos considerados importantes para a identificação das formas dominantes ou recessivas a partir de uma amostra de 38 pacientes examinados pessoalmente pelos autores e de 50 indivíduos afetados descritos na literatura. Foi utilizada a presença de fusão de costelas como diagnóstico da variante recessiva, além do padrão de herança em casos familiares.

Sendo assim, 37 pacientes foram classificados como tendo Síndrome de *Robinow* autossômica recessiva e outros 51 como tendo a forma dominante. Os sinais clínicos presentes em mais de 75% dos acometidos por qualquer forma para a caracterização da síndrome foram: hipertelorismo, características nasais, hipoplasia do terço médio da face, encurtamento mesomélico de membros, braquidactilia, clinodactilia, micropênis e baixa estatura. Hemivértebra 17 e escoliose estavam presentes em mais do que 75% dos pacientes com a SRAR, mas em menos do que 25% dos pacientes com SRAD. Hérnia umbilical (32,3%) e dentes supranumerários (10,3%) foram encontrados exclusivamente em pacientes com a forma dominante.

Os trabalhos descritos nesta pesquisa apresentam consonância de informações acerca da Síndrome de *Robinow* e suas variações clínicas (dominante e recessiva). Jeppesen, *et al.* (2017) esclarecem que a Síndrome é uma doença genética rara que apresenta sintomas como baixa estatura, características de alterações faciais e hipoplasia genital. A síndrome foi descrita inicialmente em 1969 por Robinow *et al.* que traziam sobre a incidência de 1:500.000 nascimentos sindrômicos, uma proporção entre homens e mulheres de 1:1 e apresenta baixa prevalência devido à morte prematura de 5 a 10% das crianças, provocada por malformações cardíacas, nanismo mesomélico, anormalidades da face, cabeça e genitália externa, defeitos de segmentação vertebral, bem como alterações sistêmicas.

Em vista dos resultados, os autores, em sua grande maioria, apresentam esta síndrome em duas formas, a autossômica recessiva e a dominante. A primeira tem o nanismo causado por uma mutação genética no gene *ROR2*, um receptor de tirosina quinase que está ligado ao desenvolvimento do esqueleto. A forma dominante da síndrome com mutações em *WNT5A* é fenotipicamente mais branda com estatura normal (Jeppesen, *et al.*, 2017).

Adjacente a isto, Mossaad, *et al.* (2018), abordam que pacientes com a forma dominante frequentemente são atingidos por sintomas moderados. Enquanto os pacientes com uma forma recessiva, que é mais agressiva, geralmente são mais fisicamente afetados, e os indivíduos podem apresentar anormalidades esqueléticas graves, particularmente aqueles nascidos na Turquia, Omã e Tchecoslováquia.

Sobre as variações da síndrome, Person *et al.* (2010), referem que forma dominante é gerada por mutação no gene *WNT5A*, integrante da família de proteínas WNT, constituída por genes estruturalmente relacionados, que desempenham papel importante na síntese de proteínas para vias de sinalização que regulam a migração, adesão e diferenciação celular durante o desenvolvimento embrionário. Tais proteínas originadas do *WNT5A* são de fundamental importância para formar adequadamente as estruturas teciduais, regulação celular e padronização na embriogênese.

Alguns dos estudos aqui relatados, como para OISHI *et al.* (2003), demonstram que as mutações ocorrem em genes heterozigotos do *WNT5A*, isso resulta em troca de aminoácidos, que faz a interrupção do dobramento de proteínas comprometendo



suas funções. Nesses casos as deformações esqueléticas são menos frequentes e graves, observando mais alterações na cavidade oral e hipertrofia gengival.

Com relação a origem genética recessiva da Síndrome de *Robinow*, Afzal *et al.* (2000b) abordam que é causada por mutações dos dois alelos com perda de função no gene que codifica o receptor ROR2. Ou seja, é preciso que a mutação no ROR2 seja em ambas as cópias para que o fenótipo mais grave da síndrome se manifeste. Esse gene é responsável pela formação genética esquelética, distúrbios de encurtamento dos dedos das mãos (braquidactilia).

Para explicar essa formação gênica, Patton e Afzal (2002) e Ali *et al.* (2007), concordam que o gene ROR2 localizado no cromossomo 9q22, codifica a proteína ROR2 pertencente à família dos receptores órfãos com atividade de tirosina quinase, que estão envolvidas na sinalização, crescimento e diferenciação celular. O receptor ROR2 possui três domínios extracelulares e dois domínios intracelulares. YAN *et al.* (2008) reforçam que estes domínios de ROR2 participam em vias de sinalização celular envolvidas no desenvolvimento esquelético, alterações nestes domínios podem prejudicar as vias onde elas atuam.

Ao comparar as formas dominante e recessiva, os estudos supracitados demonstram que a apresentação autossômica dominante da síndrome é mais rara do que a autossômica recessiva. Além disso, mostram que as deformações esqueléticas nestes indivíduos são ocasionalmente menos frequentes e com consequências menos severas.

Além da descoberta e compressão sobre as variantes clínicas da síndrome, Wadia, Shirole e Dikshit (1978), questionam que a doença sindrômica tem anomalias faciais e defeitos de segmentação costovertebral na apresentação autossômica recessiva. E, por este motivo, recebeu o acrônimo COVESDEM (*costovertebral segmentation defects with mesomelia*), fazendo com que no ano seguinte a síndrome de COVESDEM fosse reconhecida como uma variante da Síndrome de *Robinow*. Além disso, Shprintzen *et al.* (1982) trazem outra constatação importante quando relatam o primeiro caso de transmissão da síndrome de pai para filho derrubando de uma vez a hipótese do mecanismo de herança ligada ao X já conhecido, resultando para as formas de herança dominante e recessiva descritas por Robinow (1969) e Wadia (1978).

Outrossim, tanto a herança autossômica recessiva quanto a autossômica dominante são descritas sugerindo que existe heterogeneidade alélica. O gene da Síndrome de *Robinow* Autossômica Recessiva (SRAR), foi mapeado e identificado, o que abre caminho para uma nova compreensão deste transtorno do desenvolvimento multissistêmico (AFZAL *et al.*, 2000a).

Outro ponto importante da discussão acerca da Síndrome de *Robinow*, diz respeito ao diagnóstico do paciente portador. Sobre isto, Patton e Afzal (2002) compartilham que o diagnóstico é subsidiado pela apresentação clínica que acomete o indivíduo sindrômico. Assim, a observação torna-se essencial para o diagnóstico seja para a determinação da forma de herança autossômica recessiva ou autossômica dominante quanto para a exclusão de diagnósticos diferenciais com síndromes que apresentem manifestações clínicas semelhantes.

Mazzeu *et al.* (2007), também afirmam que o diagnóstico clínico da síndrome por herança dominante é difícil, particularmente na ausência de mesomélico - encurtando. Pois outras síndromes que comumente associam dismórficos faciais com características semelhantes tal como a hipoplasia genital e hipertelorismo, também estão presentes na síndrome de *Aarskog* e síndrome *Opitz G* e, portanto, precisam entrar na hipótese diagnóstica como diagnósticos diferenciais. Por exemplo, na

Síndrome de *Aarskog*, as características faciais são semelhantes às de ROR2 relacionados com a síndrome *Robinow*: olhos bem espaçados, narinas antevertidas, e lábio ampla superior. Anormalidades vertebrais não são observadas.

Com relação ao tratamento, os autores trazem cirurgias corretivas como opções para Sindactilia (junção ou fusão dos dedos), escoliose grave secundária a hemivértebras e anormalidades nas costelas, fissura labial ou palatina e nos casos de inserção peniana anormal ou transposição penoscrotal. Nesse último caso, Soliman *et al.* (1998) mostram a injeção de gonadotrofina coriônica humana e terapia com testosterona como meio terapêutico que melhora o comprimento do pênis e volume testicular em alguns casos de micropênis grave. No entanto, a terapia hormonal deve ser monitorada pelo endocrinologista pediátrico.

Além disso, Roifman *et al.* (2019), ressaltam a importância de estimular avaliações de parentesco de risco, gestão da gravidez e aconselhamento genético para fornecer aos indivíduos e família, informações sobre a natureza e a forma de herança e implicações dessa doença genética.

Conclusão

Portando, a denominada Síndrome de Robinow (SR) ou Síndrome da face fetal, é um tipo raro de nanismo sindrômico, de amplo espectro, caracterizado por alterações craniofaciais e encurtamento mesomélico dos membros. Os indivíduos que desenvolvem esse quadro sindrômico têm a face parecida um feto de 8 semanas e também podem apresentar anomalias vertebrais, hipoplasia genital braquidactilia e clinodactilia. A gravidade do quadro clínico depende da herança autossômica, dominante ou recessiva, sendo esta última relacionado a quadros mais severos. Além disso, foi possível compreender que existem critérios clínicos imprescindíveis para diagnosticar, tais como característica de braquimelia do antebraço, baixa estatura e hipoplasia genital.

Dessa forma, a apresentação fenotípica está relacionada ao padrão de herança e os pacientes com a forma recessiva apresentam nanismo mais grave, anomalias vertebrais mais graves, braquimelia mais grave e mais defeitos digitais. O manejo da SR inclui intervenção cirúrgica para hérnias, órtese ou cirurgia para anomalias vertebrais e escoliose. O tratamento ortodôntico para reparo dentário, reconstrução facial em casos selecionados para suporte psicológico e, ocasionalmente, terapia hormonal. O hormônio do crescimento humano (GH) recombinante pode acarretar em um aumento significativo na taxa de crescimento em crianças com síndrome de Robinow e deficiência de hormônio do crescimento.

Referências

AFZAL, A.R. et al. **Linkage of recessive Robinow syndrome to a 4 cM interval on chromosome 9q22.** *Human Genetics*, v.106, n.3, p.351-354, 2000a.

AFZAL, A.R. et al. Recessive Robinow syndrome, allelic to dominant brachydactyly type B, is caused by mutation of ROR2. **Nature Genetics**, v.25, n.4, p.419-422, 2000b.

AKSIT, S. et al. Is the frequency of Robinow syndrome relatively high in Turkey? Four more case reports. **Clinical Genetics**, v.52, n.4, p.226-239, 1997.

ALI, B.R. et al. Novel Robinow syndrome causing mutations in the proximal region of the frizzled-like domain of ROR2 are retained in the endoplasmic reticulum. **Human Genetics**, v.122, n.3-4, p.389-395, 2007.

BACINO, C.A. ROR2-related Robinow syndrome. **GeneReviews**, University of Washington, Seattle, 2019.

HOSSEINI-FARAHABADI, S. et al. Abnormal WNT5A Signaling Causes Mandibular Hypoplasia in Robinow Syndrome. **Journal of Dental Research**, v.96, n.11, p.1265-1272, 2017.

JEPPESEN, B.F. et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive Robinow syndrome using 3D ultrasound. **Clinical Case Reports**, v.5, n.7, p.1072-1076, 2017.

MAZZEU, J.F. et al. Clinical characterization of autosomal dominant and recessive variants of robinow syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v.143A, n.4, p.320-325, 2007.

MOSSAAD, A.M. et al. Surgical Management of Facial Features of Robinow Syndrome: A Case Report. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v.6, n.3, 2018.

MURALI, C.N.; KEENA, B.; ZACKHAI, E.H. Robinow Syndrom: a diagnoses at the fingertips. **Clinical Dymorphology**, v.27, n.4, p.135-137, 2018.

OISHI, I. et al. The receptor tyrosine kinase Ror2 is involved in non-canonical Wnt5a/JNK signalling pathway. **Genes to Cells**, v.8, n.7, p.645-654, 2003.

PATTON, M.A.; AFZAL, A.R. Robinow syndrome. **Journal of Medical Genetics**, v.39, n.5, p.305-310, 2002.

PERSON, A.D. et al. WNT5A mutations in patients with autosomal dominant Robinow syndrome. **Development Dynamics**, v.239, n.1, p.327-337, 2010.

ROBINOW, M. The Robinow (fetal face) syndrome: a continuing puzzle. **Clinical Dymorphology**, v.2, p.189-198, 1993.

ROBINOW, M.; SILVERMAN, F.N.; SMITH, H.D. A Newly Recognized Dwarfing Syndrome. **American journal of diseases of children**, v.117, n.6, p. 645-651, 1969.

ROIFMAN, M. et al. Autosomal Dominant Robinow Syndrome. **GeneReviews**, University of Washington, Seattle, 2019.

SHPRINTZEN, R.J. et al. Male-to-male transmission of Robinow's syndrome. Its occurrence in association with cleft lip and cleft palate. **American journal of diseases of children**, v.136, n.7, p.594-597, 1982.

SILVIA, A.P. et al. Síndrome de Robinow e otorrinolaringologia - A propósito de um caso clínico. **Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial**, v.53, n.3, p.195-198, 2015.

SLEESMAN, J.B.; TOBIAS, J.D. Anaesthetic implications of the child with Robinow syndrome. **Paediatric Anaesthesiology**, v.13, n.7, p.629-632, 2003.

SOLIMAN, A.T. et al. Recessive Robinow syndrome: with emphasis on endocrine functions. **Metabolism-Clinical Experiment**, v.47, n.11, p.1337-1343, 1998.

SOMAN, C.; LINGAPPA, A. Robinow Syndrome: A Rare Case Report and Review of Literature. **International Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v.8, n.2, p.149-152, 2015.

TUFAN, F. et al. Clinical and molecular characterization of two adults with autosomal recessive Robinow syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v.136, n.2, p.185-189, 2005.

WADIA, R.S.; SHIROLE, D.B.; DIKSHIT, M.S. Recessively inherited costovertebral segmentation defect with mesomelia and peculiar facies (Covesdem syndrome): a new genetic entity? **Journal of Medical Genetics**, v.15, n.2, p.123-127, 1978.

YAN, L. et al. Wnt5a Induces Homodimerization and Activation of Ror2 Receptor Tyrosine Kinase. **Journal of Cellular Biochemistry**, v.105, n.2, p.497-502, 2008.