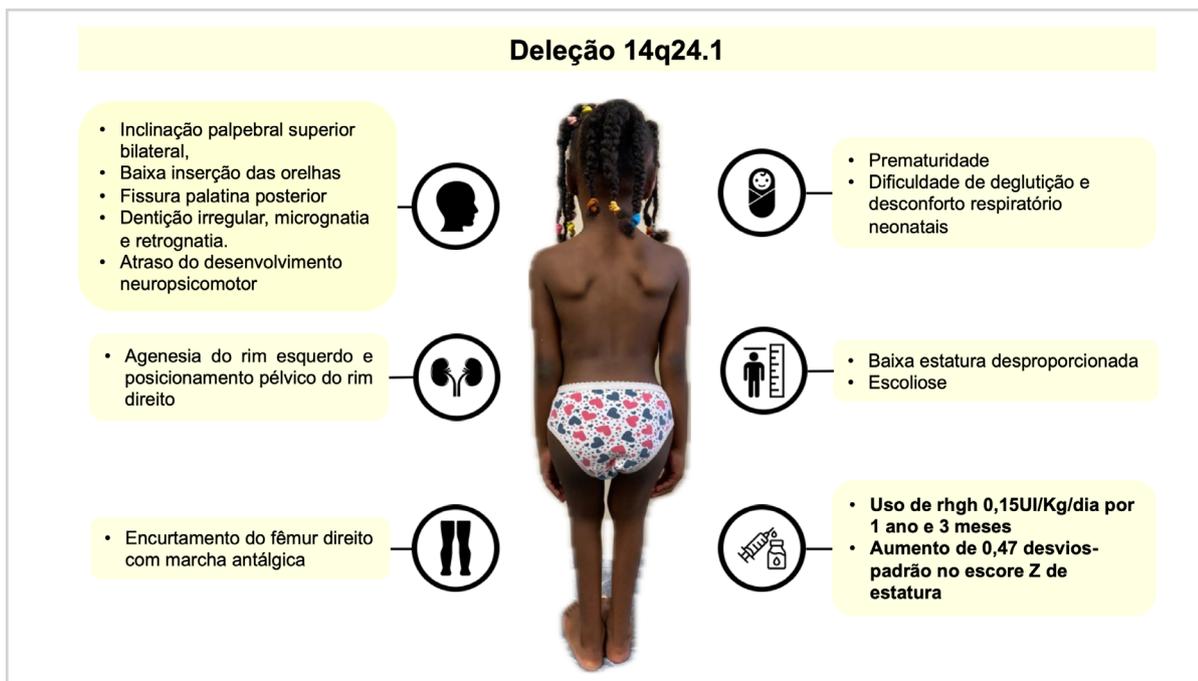


DELEÇÃO 14q24.1: características fenotípicas e resposta ao uso hormônio do crescimento recombinante humano

João Victor Riposati Canedo¹  Laura de Paula Miguel¹  Ana Clara Sueno Toda¹  Milena Franco de Pontes¹ 
Maria Julia Calheiros Santos Diniz¹  Fabiana Benedini Galli Zambardino¹  Guido de Paula Colares Neto¹ 

¹Faculdade de Medicina, Centro Universitário São Camilo – CUSC. São Paulo/SP, Brasil.
E-mail: guido.neto@prof.saocamilo-sp.br

Resumo Gráfico



Resumo

As alterações cromossômicas estruturais no cromossomo 14 são incomuns e podem levar a um espectro variado de manifestações clínicas, incluindo hipotonia, atraso no desenvolvimento psicomotor, déficits cognitivos e distúrbios faciais. O fenótipo específico é influenciado pela localização, extensão e pontos de interrupção da deleção. Este relato de caso tem como objetivo detalhar o fenótipo e genótipo de uma pré-escolar com deleção 14q24.1, além de documentar a resposta ao tratamento com hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH). A paciente, uma prematura nascida com medidas adequadas para a idade gestacional e filha de pais não consanguíneos, apresentou desconforto respiratório e dificuldades de deglutição no período neonatal, necessitando de gastrostomia até o primeiro ano de vida. Entre o nascimento e os dois anos e seis meses, ela apresentou uma redução da velocidade de crescimento e baixa estatura desproporcional. Foram observados também inclinação palpebral superior bilateral, baixa inserção das orelhas, fissura palatina posterior, dentição irregular, micrognatia, retrognatia, escoliose, encurtamento do fêmur direito com marcha antálgica, agenesia do rim esquerdo e posicionamento pélvico do rim direito. Além disso, a paciente exibiu atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. A análise genética revelou uma deleção no braço longo do cromossomo 14 de aproximadamente 231 Kb. Com o tratamento com rhGH, observou-se melhora na taxa de crescimento e na estatura final. A evolução clínica do caso indica que a administração de rhGH, associada ao acompanhamento clínico rigoroso e ao tratamento das comorbidades, pode contribuir para a melhoria dos parâmetros antropométricos.

Palavras-chave: Genética. Cromossomo 14. Hormônio de Crescimento.

INTRODUÇÃO

A deleção cromossômica representa uma alteração estrutural que resulta na perda de material genético, ocorrendo devido a uma quebra numa região específica do cromossomo. Isso leva à perda de genes e à consequente manifestação de uma série de características fenotípicas distintas¹.

As deleções no cromossomo 14 são raras, e o fenótipo que se apresenta é determinado pela localização, tamanho e ponto específico da deleção. Com frequência, essas características incluem hipotonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficit de crescimento e dismorfismos faciais, o que pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes².

A confirmação diagnóstica de uma deleção do cromossomo 14 é alcançada através de estudos moleculares avançados, tais como o *SNP-array* (*Single Nucleotide Polymorphism array*), que permite a detecção de ganhos e perdas de material genético com uma resolução muito maior do que a oferecida pela análise convencional de cariótipos cromossômicos³.

O prognóstico dos indivíduos com deleção

do cromossomo 14 é moldado pela idade no momento do diagnóstico e pela gravidade do quadro clínico, sendo também influenciado pelo início precoce de intervenções para as comorbidades associadas, o que exige uma estratégia de tratamento multidisciplinar⁴.

Nos casos em que há déficit de crescimento, a terapêutica com somatropina, ou hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH), visa normalizar a taxa de crescimento, permitindo que se alcance uma estatura proporcional à idade e sexo do paciente, respeitando seu potencial genético. O rhGH estimula a síntese de IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), promovendo a proliferação de pré-condrócitos, hipertrofia dos osteoblastos e remodelação óssea. Adicionalmente, este tratamento exerce efeitos metabólicos benéficos, tais como a diminuição da gordura corporal e o incremento da massa magra⁵.

Portanto, este relato de caso tem o propósito de descrever o fenótipo e o genótipo de uma criança em idade pré-escolar com deleção 14q24.1, assim como registrar a sua resposta ao tratamento com rhGH.

RELATO DE CASO

Segundo a história clínica, uma pré-escolar do sexo feminino, procedente da cidade de São Paulo – Brasil, nasceu prematuramente com 32 semanas de gestação e apresentava medidas adequadas para a idade gestacional: peso de 1.560g, comprimento de 41cm e perímetro cefálico de 33cm. No período neonatal, enfrentou desconforto respiratório, o que resultou em uma internação prolongada na unidade de terapia intensiva por 57 dias. Devido a uma hipotonia generalizada e alterações na deglutição, houve a necessidade de realização de gastrostomia. Esta intervenção foi mantida até a idade de um ano, quando então foi possível a transição para alimentação plena por via oral.

Em relação à história familiar, os pais não apresentam consanguinidade e ambos pos-

suem menos de 40 anos; a paciente é filha única. Não foram reportados casos de malformações congênitas, síndromes genéticas ou câncer na família.

Desde o nascimento até os dois anos e seis meses, evoluiu com redução da velocidade de crescimento, baixa estatura desproporcionada (escore Z de estatura -4,28 desvios-padrão) e índice de massa corporal dentro da faixa de normalidade (escore Z 0,85 desvios-padrão). Aos dois anos e seis meses, no exame físico, foram observados inclinação palpebral superior bilateral, baixa implantação de orelhas, fissura palatina posterior, dentes irregulares, micrognatia e retrognatia, escoliose e encurtamento do fêmur direito - Figura 1. Apesar dos dismorfismos, a paciente não apresentava microcefalia. Não apresentava alterações no

exame cardiorrespiratório e no exame abdominal, não tinha massas ou visceromegalias palpáveis. Devido ao encurtamento de membros inferiores, apresentava marcha antálgica sem outras alterações articulares. Além disso, a paciente apresentou telarca precoce isolada desde 6 meses (estadiamento de Tanner M3P1) com regressão progressiva do tamanho das mamas e tinha genitália típica feminina.

Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, a paciente exibe uma alteração na marcha; contudo, não apresenta alterações de linguagem. No entanto, foi observado um déficit de aprendizagem que se manifestou no ambiente escolar.

Embora os níveis basais de IGF1 (*Insulin-like growth factor 1*) e IGFBP3 (*Insulin-like growth factor binding protein 3*) estivessem adequados para a idade e sexo, o teste de estímulo do hormônio de crescimento com clonidina foi responsivo, enquanto o teste com glucagon não foi. Adicionalmente, verificou-se deficiência de vitamina D, posteriormente corrigida com suplementação de colecalciferol.

Nas radiografias simples, observou-se a presença de coxas varas e acetábulos levemente rasos, bem como a acentuação da lordose fisiológica, escoliose lombar e uma curvatura medial do fêmur - Figura 2. Além disso, a radiografia de idade óssea da paciente estava com-

patível com sua idade cronológica. Na ultrasonografia de abdome e pelve, identificou-se a presença de um rim direito em posição pélvica e a agenesia do rim esquerdo.

No exame de *SNP-Array* através de amostra de sangue periférico, foi identificada uma deleção patogênica de aproximadamente 231 Kb no cromossomo 14 (arr[hg19] 14q24.1(68,264,139-68,495,136)x1), confirmando o diagnóstico da paciente. Ressalta-se que o cariótipo dos pais foi normal.

Considerando-se a baixa taxa de crescimento e a estatura significativamente reduzida da paciente, bem como a não responsividade ao teste de estímulo de GH com glucagon, iniciou-se o tratamento com rhGH para potencializar o crescimento e otimizar a estatura final. O tratamento começou aos seis anos e oito meses, com a dose máxima diária recomendada de 0,15 UI/kg/dia. Durante o acompanhamento, não se observaram efeitos colaterais ou complicações clínicas relacionadas à terapia. Após um ano e três meses de tratamento contínuo, houve uma resposta estatural satisfatória, com aumento de 0,47 desvios-padrão. Durante esse período, não foram detectados sinais de avanço puberal. Até o momento, a paciente recebeu cuidados das especialidades de endocrinologia pediátrica, genética médica, nefrologia pediátrica e urologia pediátrica.



Figura 1 - A: encurtamento de fêmur direito, B: escoliose leve e escápulas aladas; C: sobrancelhas arqueadas, nariz bulboso, micrognatia e retrognatia e dentes irregulares.

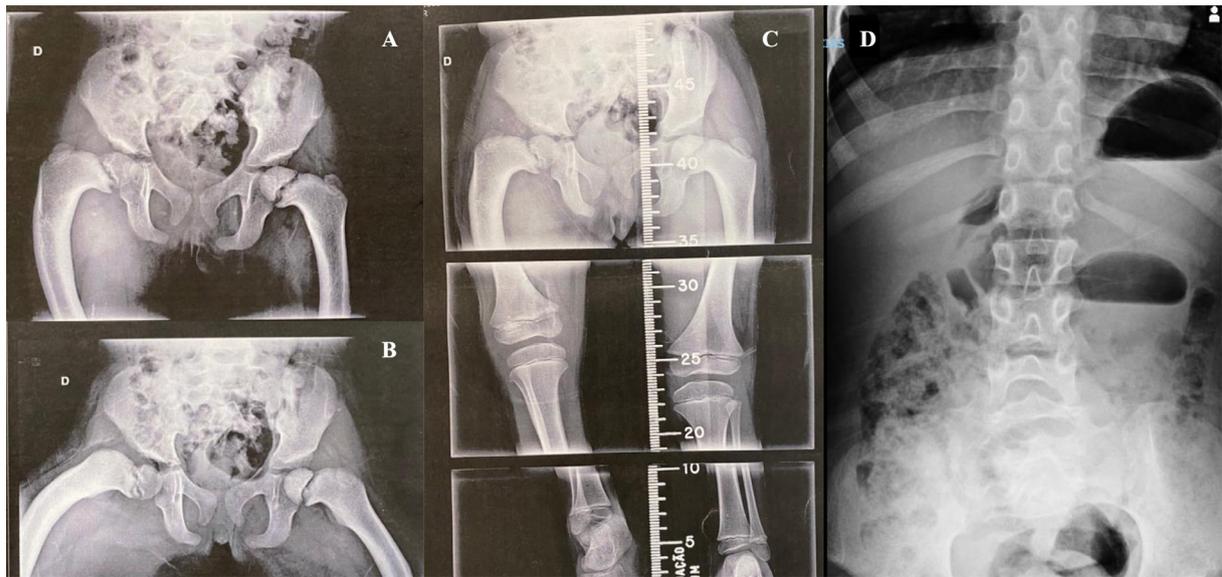


Figura 2 - A e B: coxas varas, acetábulos discretamente rasos; C: assimetria de membros inferiores com encurtamento e curvatura medial do fêmur direito. D: escoliose leve em coluna lombar.

DISCUSSÃO

A deleção do cromossomo 14 é uma condição extremamente heterogênea, e este relato de caso ilustra o fenótipo associado à localização, tamanho e ponto onde ocorre a deleção. Essas deleções no cromossomo 14 são raras e frequentemente estão associadas a características como microcefalia, face alongada, hipotonia muscular e retardo do crescimento pós-natal. A maioria dos relatos de caso prévios está associada a regiões terminais do cromossomo 14⁶⁻⁸.

Portanto, a combinação de características dismórficas faciais, baixa estatura desproporcional com assimetria de membros e escoliose, além de agenesia renal esquerda, pode estar associada à localização da deleção na região 14q24.1 encontrada na paciente descrita^{2,9}.

Dentre as diversas manifestações clínicas, a paciente apresentava baixa estatura grave (escore Z de estatura -4,28). Devido ao déficit de crescimento importante e à baixa velocidade de crescimento, foi iniciado o tratamento com rhGH na dose de 0,15 UI/kg/dia, com uso regular e boa aderência da paciente. Após 15 meses de tratamento, a paciente

apresentava um escore de estatura equivalente a -3,81, evidenciando um ganho de 0,47 desvios-padrão na estatura, sem evolução puberal associada.

Apesar da resposta satisfatória ao uso da medicação na paciente afetada pela deleção do cromossomo 14, seu mecanismo de ação ainda precisa ser elucidado. O rhGH liga-se ao receptor de hormônio de crescimento após administração subcutânea, ativando a via de sinalização JAK-STAT (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*), e promovendo a síntese e liberação do IGF-1 no fígado e outros tecidos. O IGF-1 estimula as células cartilagenosas nas placas de crescimento, aumentando a proliferação e maturação celular, o que resulta no crescimento linear dos ossos longos e no aumento da estatura. Portanto, o ganho estatural observado na paciente pode indicar uma deficiência parcial ou resistência ao hormônio de crescimento, que foi possivelmente superada com o tratamento, dado que ela apresentava níveis basais de IGF1 e IGFBP3 adequados para sua idade e sexo e um teste de estímulo

do hormônio de crescimento com clonidina responsivo^{10,11}.

Além disso, é crucial monitorar cuidadosamente o tratamento com rhGH para avaliar os efeitos a longo prazo e possíveis reações adversas. Foram relatadas associações entre polimorfismos no locus 14q24.1 e um aumento no risco de câncer de mama, bem como um caso de deleção cromossômica em 14q relacionado à leucemia linfoblástica aguda. No entanto, o uso de rhGH não mostrou um aumento significativo no risco de desenvolver novas neoplasias ou na recidiva de condições oncológicas preexistentes, especialmente em pacientes com deficiência isolada de GH e baixa estatura idiopática. A morbimortalidade parece estar mais relacionada à patologia de

base dos pacientes tratados do que ao uso de rhGH. Contudo, são necessários estudos adicionais para reforçar as evidências sobre os benefícios e a segurança do uso prolongado de rhGH em indivíduos com deleção do cromossomo 14^{5,12-15}.

Portanto, a abordagem interdisciplinar, envolvendo especialistas em endocrinologia pediátrica, genética médica, nefrologia pediátrica e urologia pediátrica, é essencial para assegurar um manejo clínico eficaz de pacientes com deleção do cromossomo 14. Essa estratégia de cuidados permite a identificação precoce de complicações e o ajuste do tratamento conforme necessário, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A deleção no cromossomo 14 pode resultar em um fenótipo heterogêneo, incluindo alterações esqueléticas que impactam o ganho de estatura dos pacientes. Um acompanhamento re-

gular e multidisciplinar, aliado ao uso de rhGH, demonstrou ser benéfico para a velocidade de crescimento, contribuindo assim para a melhoria da qualidade de vida desses indivíduos.

Declaração do autor CRediT

Concepção: Canedo, JVR; Colares Neto, GP. Metodologia: Canedo, JVR; Colares Neto, GP. Validação: Canedo, JVR; Colares Neto, GP. Investigação: Canedo, JVR; Miguel, LP; Toda, ACS; Pontes MF; Diniz, MJCS; Zambardino, FBG. Recursos: Canedo, JVR; Miguel, LP; Toda, ACS; Pontes MF; Diniz, MJCS; Zambardino, FBG. Redação-preparação do rascunho original: Canedo, JVR; Miguel, LP; Toda, ACS; Pontes MF; Diniz, MJCS; Zambardino, FBG. Redação-revisão e edição: Colares Neto, GP. Visualização: Canedo, JVR; Colares Neto, GP. Supervisão: Colares Neto, GP. Administração do projeto: Colares Neto, GP

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Clancy S, Shaw K. DNA deletion and duplication and the associated genetic disorders. *Nat Educ.* 2008;1(1):23.
2. Kamnasaran D, Cox DW. Current status of human chromosome 14. *J Med Genet.* 2002;39:81-90. doi:10.1136/jmg.39.2.81.
3. Louhelainen J. SNP Arrays. *Microarrays (Basel).* 2016 Oct 25;5(4):27. doi:10.3390/microarrays5040027.
4. Wang H, Wu D, Qin L, Wang T, Zhang H, Xing M, Liao S. [Fenotípica e análise genética de uma criança com múltiplas malformações devido à deleção do cromossomo 14q]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2016 Jun;33(3):361-4. [em Chinês].
5. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;30(6):749-755. doi:10.1016/j.beem.2016.11.002.
6. Goyal C, Goyal V, Naqvi WM. Goyal-Naqvi Syndrome (Concurrent Trisomy 10p and Terminal 14q Deletion): A Review of the Literature. *Cureus.* 2021 Jul 26;13(7):e16652. doi:10.7759/cureus.16652.
7. Goyal C, Goyal V, Naqvi WM. A Rare and Unusual Case of Trisomy 10p with Terminal 14q Deletion: A Multidisciplinary Approach. *Cureus.* 2021 Jun 5;13(6):e15459. doi:10.7759/cureus.15459.
8. Engels H, Schüler HM, Zink AM, Wohlleber E, Brockschmidt A, Hoischen A, Drechsler M, Lee JA, Ludwig KU, Kubisch C, Schwanitz G, Weber RG, Leube B, Hennekam RC, Rudnik-Schöneborn S, Kreiss-Nachtsheim M, Reutter H. A phenotype map for 14q32.3 terminal deletions. *Am J Med Genet A.* 2012 Apr;158A(4):695-706. doi:10.1002/ajmg.a.35253.
9. Sutton VR, Shaffer LG. Search for imprinted regions on chromosome 14: comparison of maternal and paternal UPD cases with cases of chromosome 14 deletion. *Am J Med Genet.* 2000 Aug 28;93(5):381-7. doi:10.1002/1096-8628(20000828)93:5<381::AID-AJMG9>3.0.CO;2-Z.

10. von Laue S, Ross RJ. Inflammatory cytokines and acquired growth hormone resistance. *Growth Horm IGF Res.* 2000 Apr;10 Suppl B:S9-14. doi:10.1054/ghir.2000.0128.
11. Martín AI, Priego T, Moreno-Ruperez Á, González-Hedström D, Granado M, López-Calderón A. IGF-1 and IGFBP-3 in Inflammatory Cachexia. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 31;22(17):9469. doi:10.3390/ijms22179469.
12. Lee P, Fu YP, Figueroa JD, Prokunina-Olsson L, Gonzalez-Bosquet J, Kraft P, et al. Fine mapping of 14q24.1 breast cancer susceptibility locus. *Hum Genet.* 2012 Mar;131(3):479-90. doi: 10.1007/s00439-011-1088-4. Epub 2011 Sep 30. PMID: 21959381; PMCID: PMC4159746.
13. Xu W, Lu X, Kim Y, Luo Y, Martin M, Mulvihill JJ, Li S. Deletion of 14q24.1 approximately q24.3 in a patient with acute lymphoblastic leukemia: a hidden chromosomal anomaly detected by array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 Aug;185(1):43-6. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2008.04.007. PMID: 18656693.
14. Säwendahl L, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):683-692. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-6. PMID: 32707116.
15. Boguszewski MCS, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):35-52. doi: 10.1530/EJE-21-1234. PMID: 35319491.

Recebido: 08 novembro 2023.

Aceito: 22 abril 2024.

Publicado: 27 junho 2024.