



Data de Submissão: 03/08/2022

Data de Aprovação: 12/07/2023

RELATO DE CASO

Síndrome da deleção do cromossomo 18q associada à deficiência de hormônio de crescimento

18q chromosome deletion syndrome associated with growth hormone deficiency

Gustavo Tempone Cardoso Penna¹, Gabriela de Rezende Lelot¹, Ivan Faria de Mello², Darina Andrade Addario Rizzardi¹, Leonardo Carvalho de Souza¹, Guido de Paula Colares Neto^{1,2}

Palavras-chave:

Deleção cromossômica,
Hormônio do
crescimento humano,
Cromossomos
humanos par 18.

Resumo

Introdução: A síndrome da deleção do cromossomo 18q é causada pela deleção no braço longo do cromossomo 18 e tem seu fenótipo variável com baixa estatura associada. **Relato de caso:** pré-escolar, sexo feminino, apresentava comorbidades (cardiopatía congênita, síndrome do lactente sibilante e pé torto congênito bilateral) e fenótipo típico da síndrome da deleção do cromossomo 18q, confirmada pela deleção na porção distal do cromossomo 18 (46, XX, del (18) (q23)) no cariótipo. Apresentava baixa estatura grave (escore Z de estatura inicial - 4,62) com diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento associado, mas teve melhora estatural com o uso de somatropina (escore Z de estatura atual -2,51). **Discussão:** comorbidades como cardiopatía congênita, uso de glicocorticoides e alterações ortopédicas contribuem significativamente para a baixa estatura em indivíduos afetados por síndromes genéticas, mas a presença de deficiência de hormônio de crescimento associada deve ser investigada para a melhora da estatura final com o uso de somatropina. **Conclusão:** na síndrome da deleção do cromossomo 18q23, o tratamento precoce da deficiência de hormônio de crescimento e o controle de comorbidades permitem uma melhora importante no ganho estatural dos pacientes.

Keywords:

Chromosome deletion,
Human growth
hormone,
Chromosomes
human pair 18.

Abstract

Introduction: The 18q Chromosome Deletion Syndrome is caused by the deletion of the long arm of chromosome 18, and its phenotype is widely variable, with associated short stature. **Case report:** preschooler, female, presented congenital cardiomyopathy, recurrent wheezing, clubfoot, and typical 18q deletion syndrome characteristics, confirmed by chromosomal analysis, depicting chromosomes 18 long arm deletion (46, XX, del (18) (q23)). She manifested severe short stature (initial stature Z score - 4,62) due to growth hormone deficiency, which improved after growth hormone treatment (current stature Z score -2,51). **Discussion:** untreated comorbidities such as congenital cardiomyopathy, orthopedic abnormalities, and steroid usage notably decrease final stature in patients affected by genetic syndromes. However, associated growth hormone deficiency must be investigated and treated to improve stature. **Conclusion:** in 18q23 deletion syndrome, early growth hormone deficiency treatment and comorbidities management increase the patients final height memorably.

¹ Centro Universitário São Camilo - São Paulo – São Paulo - Brasil.

² Hospital Infantil Darcy Vargas, Endocrinologia Pediátrica - São Paulo – São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:

Gustavo Tempone Cardoso Penna.

Centro Universitário São Camilo, São Paulo/SP - Brasil. Av. Nazaré, 1501 - Ipiranga, São Paulo/SP, 04263-200 E-mail: gustavo.penna@aluno.saocamilo-sp.br

INTRODUÇÃO

A síndrome da deleção do cromossomo 18q é causada pela deleção no braço longo do cromossomo 18 e tem seu fenótipo e gravidade variáveis, a depender do local da perda cromossômica e os genes que estão envolvidos. Sua prevalência é 1:40.000 nascidos vivos e a sua etiologia pode ser inata com alterações no cariótipo ou hereditária. Geralmente, não há alterações no cariótipo dos pais, porém, em alguns casos, pode ocorrer uma translocação balanceada do 18q, sem sintomas clínicos¹.

Os pacientes afetados por esta síndrome apresentam atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios comportamentais, desmielinização cerebral, hipotonia, deficiências auditivas, baixa estatura, malformações em mãos e pés, deficiência de imunoglobulina A, anormalidades craniofaciais, alterações cardíacas e deficiência de hormônio do crescimento¹⁻⁴.

Em relação ao crescimento, a maioria dos pacientes apresenta baixa estatura grave com escore Z de estatura abaixo de -3 e baixa velocidade de crescimento. Embora os testes de estímulo do hormônio de crescimento com clonidina ou arginina possam ter resposta normal em alguns casos, 68% dos pacientes apresentam indicação de tratamento com somatropina, o que resulta em melhora na estatura final³.

O objetivo deste artigo é apresentar o caso de uma paciente afetada pela síndrome de deleção do 18q associada à deficiência de hormônio de crescimento e descrever sua evolução clínica com o uso de somatropina.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, nasceu por meio de parto cesáreo, com idade gestacional de 40 semanas, e apresentou um peso de 2.925g e comprimento de 43cm, o que a classificou como pequena para a idade gestacional ao nascer.

No exame clínico, foram observados hipertelorismo ocular, baixa implantação de orelhas, retardo de desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM) e surdez neurosensorial. Além disso, foi constatado pé torto congênito bilateral, que foi corrigido ortopedicamente quando a paciente tinha um ano de idade, seguido pelo uso de órtese até os três anos de idade. Também foi observado genu valgum à direita (Figura 1). Aos três anos e quatro meses, a paciente recebeu o diagnóstico de deficiência de imunoglobulina A, com episódios de sibilância e dermatite atópica, sendo tratada com corticosteroides inalatórios e tópicos. Além disso, ela era portadora de cardiopatia sintomática, com comunicação interatrial de 14mm com hiperfluxo, que foi corrigida cirurgicamente aos três anos e seis meses. A paciente também apresentava uma hérnia umbilical, que foi corrigida aos cinco anos.

Devido às características fenotípicas apresentadas, foi realizado um cariótipo com banda G, que revelou uma deleção na porção distal de um dos cromossomos do par 18 (46, XX,

del (18) (q23)) (Figura 1). A análise do cariótipo dos pais não evidenciou alterações cromossômicas.

Aos 3 anos e 7 meses, ela foi encaminhada ao serviço de endocrinologia pediátrica para investigação de baixa estatura. Ela era impúbere e apresentava baixa estatura grave com escore Z de estatura -4,62, e eutrofia com escore Z de peso -0,66 e escore Z de índice de massa corpórea -0,56. Além disso, ela não tinha escoliose nem assimetria entre os membros.

Durante a investigação da baixa estatura, a paciente realizou tomografia computadorizada (TC) de crânio e ressonância magnética (RM) da sela túrcica, as quais não apresentaram alterações anatômicas. Seus níveis séricos de IGF-1 estavam dentro da faixa normal. No entanto, o teste de estímulo do hormônio de crescimento com clonidina não apresentou resposta (pico máximo de GH de 3,92 ng/mL aos 90 minutos - referência >5 ng/mL). Além disso, sua idade óssea estava atrasada em relação à idade cronológica (idade óssea: um ano e seis meses / idade cronológica: três anos e 10 meses). Com base nos achados clínicos, idade óssea atrasada e teste de estímulo não responsivo, a paciente foi diagnosticada com deficiência do hormônio de crescimento e indicada para o uso de somatropina.

Aos seis anos e dois meses, ela iniciou o tratamento com somatropina na dose de 0,12 UI/kg/dia ou 0,039 mg/kg/dia, resultando em um aumento na velocidade de crescimento (de 4,5 cm/ano para 9,5 cm/ano) e um aumento no escore Z de estatura após aproximadamente dois anos de tratamento (de -4,35 para -2,51) (Figura 2). Atualmente, aos nove anos, sua idade óssea está em concordância com a idade cronológica. No momento, ela ainda não apresenta sinais de desenvolvimento puberal, com estadiamento puberal M1P1. Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, a paciente apresenta um desenvolvimento motor adequado e encontra-se em processo de alfabetização.

DISCUSSÃO

A paciente descrita apresenta um fenótipo característico da síndrome da deleção do cromossomo 18, incluindo baixa estatura, agravada por comorbidades associadas, como cardiopatia congênita, uso de glicocorticoides inalatórios para crises de sibilância e alterações ortopédicas nos membros inferiores. Doenças crônicas e fatores ambientais têm um impacto direto no crescimento, tanto na estatura quanto na velocidade de crescimento. A presença de comorbidades não corrigidas nos primeiros anos de vida contribuiu significativamente para a baixa estatura grave da paciente (escore Z de estatura -4,62). Portanto, é importante avaliar tanto fatores intrínsecos quanto extrínsecos ao paciente nos casos de deleção do 18q23^{1,5,6}.

No presente caso, o controle das doenças crônicas e as intervenções cirúrgicas para correção da comunicação interatrial e dos pés tortos congênitos não foram suficientes para que a paciente atingisse uma estatura adequada para sua idade e



Figura 1. A: geno valgo a direita; protrusão umbilical e cicatriz na região esternal; B: Hipertelorismo ocular; C: Cariótipo com banda G com a seta vermelha demonstrando a deleção - 46, XX, del (18) (q23).

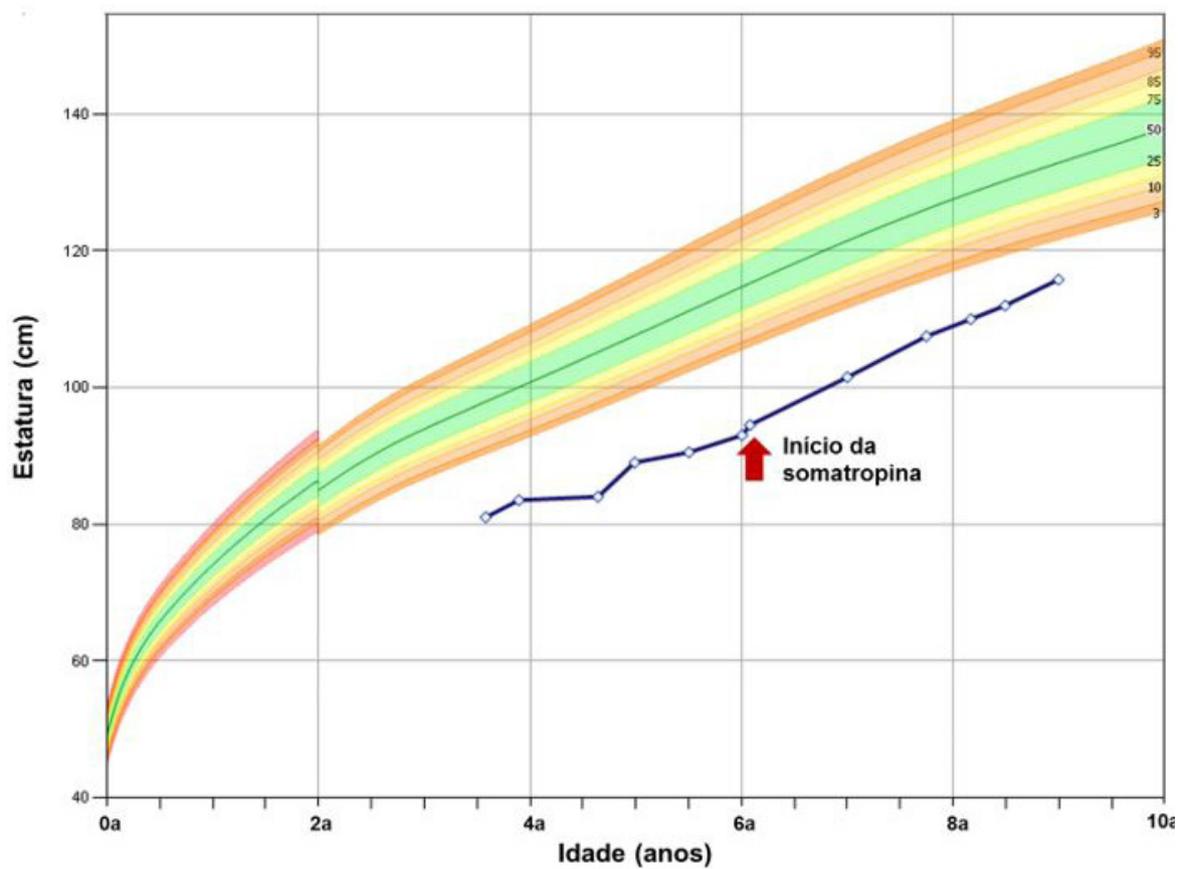


Figura 2. Curva de estatura da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstrando o ganho do escore Z de estatura após o início da somatropina.

sexo, sendo necessário o uso de somatropina para melhorar seu escore Z de estatura devido à deficiência de hormônio de crescimento associada. Assim, após dois anos e 10 meses de tratamento com hormônio de crescimento recombinante, houve um aumento de +2,11 desvios-padrão (DP) no escore Z de estatura (inicialmente -4,62 e atualmente -2,51), resultados semelhantes aos descritos por Cody et al. (2005)³. Margarit et al. (2012)⁷ também relataram uma boa resposta ao uso de somatropina, com aumento na velocidade de crescimento e normalização dos níveis de somatomedina C (IGF-1)⁷.

Além disso, há uma correlação genótipo-fenótipo, na qual deleções distais do cromossomo 18 podem estar associadas a deformidades nos pés, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor devido à hipomielinização do sistema nervoso central e baixa estatura causada por alterações hipotalâmicas e deficiência de hormônio de crescimento. Essa associação está relacionada a uma região crítica que abrange 2 Mb no cromossomo 18q23, entre os loci 71 e 73 Mb.6 Nessa região, o gene candidato para essa deficiência é o gene do receptor de membrana para galanina tipo 1 (*GALR1*). A galanina é um neuromodulador que estimula a secreção do hormônio de crescimento, e a redução da quantidade de receptores para galanina resulta em menor produção e secreção do hormônio do crescimento⁸.

A paciente apresentou retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, com progressiva melhora no desempenho escolar e na interação social com outras crianças. Embora a melhora das comorbidades associadas possa ter influenciado na mielinização do sistema nervoso central e no desenvolvimento neuropsicomotor, a somatropina pode desempenhar algum papel nesse progresso. Sartorio et al. (1996)⁹ e Cody et al. (2005)³ observaram uma melhora significativa no Quociente de Inteligência não verbal em uma série de crianças tratadas com somatropina em comparação com um grupo-controle não tratado. O mecanismo por trás dessa melhora ainda não foi completamente esclarecido, mas a somatropina ou algum de seus mediadores parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso central e na cognição.

Assim, apesar da necessidade de aderência e do custo financeiro associados ao tratamento com somatropina, ele

pode trazer benefícios em diversos sistemas, resultando em uma melhora na qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Na paciente descrita com síndrome da deleção do cromossomo 18q23, um adequado acompanhamento permitiu a identificação e tratamento precoce da deficiência de hormônio de crescimento, além do controle de comorbidades, tanto aquelas associadas à síndrome quanto aquelas independentes dela. Essas medidas resultaram em uma significativa melhora no ganho estatural da paciente.

REFERÊNCIAS

1. Cody JD, Ghidoni PD, DuPont BR, Hale DE, Hilsenbeck SG, Stratton RF, et al. Congenital anomalies and anthropometry of 42 individuals with deletions of chromosome 18q. *Am J Med Genet.* 1999;85(5):455-62.
2. Verrotti A, Carelli A, di Genova L, Striano P. Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review. *Seizure.* 2015 Nov;32:78-83.
3. Cody JD, Semrud-Clikeman M, Hardies LJ, Lancaster J, Ghidoni PD, Schaub RL, et al. Growth hormone benefits children with 18q deletions. *Am J Med Genet A.* 2005;137(1):9-15.
4. Sabouni MA, Benedict D, Alom MS, Petty S, Patel K. Atrial septal defect can be easily missed in chromosome 18q deletion syndrome. *Oxf Med Case Reports.* 2018 Sep;2018(10):omy076.
5. Budisteanu M, Arghir A, Chiriac SM, Tutulan-Cunita A, Lungeanu A. 18q deletion syndrome - A case report. *Maedica [Internet].* 2010; [cited 2022 Jul 28]; 5(2):135-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150013/>.
6. Cody JD, Hale PI, Crandall AC, Carter EM, Li J, Hardies LJ, et al. Narrowing critical regions and determining penetrance for selected 18q-phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(7):1421-30.
7. Margarit E, Morales C, Rodríguez-Revenga L, Monne R, Badenas C, Soler A, et al. Familial 4.8 MB deletion on 18q23 associated with growth hormone insufficiency and phenotypic variability. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(3):611-6.
8. Cody JD, Hale DE, Brkanac Z, Kaye CI, Leach RJ. 1997. Growth hormone insufficiency associated with a deletion of 2Mb at 18q23. *Am J Med Genet.* 1997;71(4):420-5.
9. Sartorio A, Conti A, Molinari E, Riva G, Morabito F, Faglia G. Crescimento, hormônio do crescimento e funções cognitivas. *Horm Res.* 1996;45:23-9.