

AVALIAÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA CONGÊNITA DE HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS

Marina Gonçalves Monteiro Viturino¹, Alysson Guimarães Pascoal¹, Alana Abrantes Nogueira de Pontes², Aline da Mota Rocha³.

1. Discentes do Curso de Medicina. Unidade Acadêmica de Ciências Médicas. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de Campina Grande (UACM-CCBS-UFCG).
2. Professora Adjunta - Endocrinologia. UACM-CCBS-UFCG. Rua Duque de Caxias, n. 523, sala 508. Condomínio San Raphael. Prata, Campina Grande (PB). CEP: 58.109-710. E-mail: alana@terra.com.br.
3. Médica. Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) – UFCG.

RESUMO

A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) é um distúrbio pouco freqüente, constituindo-se, porém, na principal causa endócrina de baixa estatura. Pode ocorrer de forma isolada ou combinada com a deficiência de outros hormônios, dentro do espectro da Deficiência Múltipla de Hormônios Hipofisários (DMHH). Nestes casos, o hormônio do crescimento (GH) figura como o de deficiência mais prevalente, sendo responsável pela maior parte das queixas iniciais, e representa um importante elemento de suspeição para a investigação da deficiência dos demais hormônios hipofisários. O presente estudo objetivou, portanto, caracterizar a DGH em pacientes portadores de DMHH de origem congênita, acompanhados na Unidade de Endocrinologia e Diabetes Severino Bezerra de Carvalho do Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande - PB, avaliando as manifestações relacionadas a essa condição, seu diagnóstico, terapêutica e correlação com outras deficiências hormonais hipofisárias. Nesses pacientes, foi observada a presença unânime de DGH, associada a alterações em exames de imagem da hipófise, o que motivou a continuidade da investigação de outras deficiências hormonais. A aceleração da velocidade do crescimento foi observada em todos os grupos de pacientes em terapia com GH recombinante. Novos estudos são necessários para investigar as alterações genéticas relacionadas à DGH nesses pacientes, sendo que a localização da neurohipófise pode orientar sobre as mutações mais prováveis.

Descritores: Hormônio do crescimento; Hipopituitarismo; epidemiologia.

EVALUATION OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN PATIENTS WITH LACK OF MULTIPLE CONGENITAL OF PITUITARY HORMONES.

ABSTRACT

The growth hormone deficiency (GHD) is an uncommon disorder, constituting the main endocrine cause of short stature. The disorder may occur isolated or in combination with other hormones deficiencies, within the spectrum of Multiple Pituitary Hormones Deficiency (MPHD). In these cases, the growth hormone (GH) deficiency appears as the most prevalent one, being responsible for most of the initial complaints, and represents an important element of suspicion for the investigation of deficiency of other pituitary hormones. The present study aims to characterize the GHD in patients with MPHD of congenital origin, monitored in the unity of Endocrinology and Diabetes Severino Bezerra de Carvalho, at Alcides Carneiro University Hospital, in Campina Grande – PB, evaluating the manifestations of this condition, its diagnosis, treatment

and correlation with the deficiencies of other pituitary hormones. In these patients, it was observed the unanimous presence of GHD, associated with altered imaging of the pituitary, motivating further investigation of other hormone deficiencies. Accelerated growth rate was observed in all groups of patients in therapy with recombinant GH. New studies are needed in order to investigate genetic alterations related to DGH in this group of patients, with the location of posterior pituitary being a possible indicator of most probable mutations.

Keywords: Growth hormone; Hypopituitarism; epidemiology.

INTRODUÇÃO

O hipopituitarismo é a insuficiência parcial ou completa na secreção hormonal hipofisária, que pode ser resultante de causas pituitárias ou hipotalâmicas, congênicas ou adquiridas. A deficiência múltipla hormonal hipofisária (DMHH), por sua vez, caracteriza-se por uma forma de hipopituitarismo na qual dois ou mais hormônios estão envolvidos. A incidência da DMHH é estimada em 12 a 42 novos casos por milhão de habitantes por ano e a prevalência em 300 a 455 casos por milhão de habitantes. Esses valores são provavelmente subestimados, se a DMHH após injúrias cerebrais for considerada (1).

Dentre os hormônios relacionados à DMHH, o hormônio do crescimento (GH) figura como o de deficiência mais prevalente, sendo responsável pela maior parte das queixas iniciais e, portanto, representa um importante elemento de suspeição para a investigação da deficiência dos demais hormônios hipofisários. A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) é um distúrbio pouco frequente, constituindo-se, porém, na principal causa endócrina de baixa estatura. Pode ocorrer de forma isolada ou combinada com outros hormônios, dentro do espectro da DMHH, devido a lesões compressivas, destrutivas, infiltrativas, degenerativas ou congênicas, resultante de defeitos moleculares que afetam o desenvolvimento, a integridade anatômica e/ou a produção hormonal do hipotálamo e/ou hipófise. Em adultos, a DGH está quase sempre presente em pacientes com DMHH, independente da causa, estando associada à diminuição da qualidade e expectativa de vida desses pacientes (2).

Na infância, tumores como craniofaringiomas, germinomas supra-selares, agranulocitose de células de Langerhans (Histiocitose X), anóxia perinatal, o traumatismo crânio-encefálico, as infecções do sistema nervoso central, assim como a neurocirurgia e radioterapia craniana podem causar DGH. Entre os defeitos genéticos conhecidos estão as mutações nos genes de expressão hipofisária (genes do GH, do receptor de GHRH e dos fatores de transcrição hipofisários Pit1, PROP1, Rpx, Lhx3,

Lhx4), as alterações congênitas da linha média e a agenesia hipofisária, cujas bases moleculares ainda não estão bem estabelecidas (2).

O quadro clínico é variável conforme a faixa etária acometida. Em crianças, observa-se principalmente estatura abaixo do alvo parental, segmentos corpóreos proporcionais e uma velocidade de crescimento baixa para idade cronológica. Podem, ainda, ser encontrados implantação anômala dos dentes, micropênis, hipoglicemia, lipohipertrofia abdominal e hipotrofia muscular (3).

Em pacientes adultos é identificada uma miríade de sintomas que caracterizam a Síndrome da DGH: fadiga, intolerância ao exercício, distúrbios do sono, alterações psicológicas e sociais. Além disso, na idade adulta, a composição corporal encontra-se caracteristicamente alterada, com aumento da massa gorda, sobretudo visceral, e diminuição da massa magra, o que eleva o risco de doença cardiovascular. Alterações no metabolismo ósseo, com maior risco de osteoporose e fraturas, também são descritas (2).

A confirmação diagnóstica é feita através de exames laboratoriais. Uma avaliação inicial do eixo somatotrófico pode ser feita pelas dosagens séricas de IGF-1 e de IGFBP-3, já que seus níveis refletem os efeitos biológicos do GH e também se correlacionam com o pico de GH estimulado (4). Valores de IGF-1 e IGFBP-3 abaixo de -2 DP do valor de referência aumentam a probabilidade de DGH e demandam a realização de um primeiro teste provocativo para avaliar a reserva secretória de GH. Entretanto, como esses testes apresentam altos índices de falso-positivos para DGH, um teste não responsivo demandará um segundo teste com um estímulo diferente, sobretudo quando o diagnóstico em questão for o de DGH idiopática. Dada a imprecisão frequentemente inerente ao diagnóstico hormonal de DGH, sobretudo quando manifestação isolada, a imagem da região selar pela ressonância magnética é de grande auxílio tanto para favorecer o diagnóstico, quando alterada, como para considerá-lo um diagnóstico menos provável ou um falso-positivo (2). Igualmente, os custos desses exames, por vezes não realizados nos serviços públicos de saúde, limitam seu emprego sistemático. Cabe ressaltar, ainda, que o risco da realização desses testes em pacientes com DMHH é maior que naqueles com deficiência isolada de GH.

Em pacientes adultos é razoável considerar a investigação de DGH em quaisquer casos de lesões hipotalâmicas ou lesões hipofisárias de tamanho superior a 1,0 cm, sobretudo após cirurgia e/ou radioterapia. No entanto, esse diagnóstico apresenta dificuldades clínico-laboratoriais consideráveis, uma vez que o quadro

sintomático é pouco específico e que os testes de reserva de GH apresentam inúmeros problemas de padronização e interpretação. A probabilidade de DGH em pacientes com hipopituitarismo acometendo os eixos gonadotrófico, tirotrófico e adrenocorticotrófico, com ou sem diabetes insipidus, é extremamente elevada, situando-se entre 91% e 100% (2). Nesses casos, o diagnóstico pode ser estabelecido pelo achado de níveis séricos baixos de IGF-1, sem recorrer a testes de secreção do GH. Por outro lado, na ausência de outras deficiências hipofisárias, a probabilidade de DGH cai para cerca de 25% (2), o que demanda maior cuidado com falsos positivos tanto na dosagem da IGF-1, baixa na desnutrição, no diabetes mellitus descompensado e na doença hepática, como nos testes de reserva de GH. Nesses pacientes, o diagnóstico de DGH requer a comprovação de reserva de GH baixa em dois testes distintos (5).

O tratamento da DGH é feito com a reposição hormonal, utilizando GH humano obtido por tecnologia de DNA recombinante. Em crianças, o objetivo do tratamento é normalizar a velocidade de crescimento linear e atingir uma estatura final dentro do alvo parental esperado. O resultado do tratamento depende da dose de GH usada, do estado nutricional do paciente, da resposta do IGF-1, da época do início do tratamento, bem como da idade óssea inicial (2). Tem sido proposto que adultos com DGH recebam reposição hormonal com GH, devido aos efeitos metabólicos relacionados a esse hormônio. Contudo, ainda não existe um consenso sobre seu uso em todos os pacientes adultos com DGH ou quais pacientes deveriam receber esse tratamento, sendo provável que os maiores benefícios da reposição se dêem nos casos onde a DGH seja mais severa. A dose de reposição de GH em adultos deve ser sempre a mínima efetiva. A resposta ao hormônio é altamente individual, sendo os pacientes obesos e idosos mais sensíveis aos efeitos colaterais e as mulheres mais resistentes aos efeitos do GH (2).

De acordo com a literatura, é recomendada a reposição com doses relativamente baixas de GH (150-300mg/dia ou 0,45-0,90UI/dia), administradas pela via subcutânea, à noite. Ajustes mensais na dose devem ser efetuados de acordo com parâmetros clínicos e bioquímicos, procurando-se chegar a uma dose de manutenção, a qual deve corresponder à menor dose de GH que mantém os níveis de IGF-1 na faixa da normalidade sem causar efeitos colaterais. Na prática, essa dose raramente ultrapassa 1mg/dia (ou 3UI/dia) (13). Atingindo-se a dose de manutenção do GH, o acompanhamento pode ser feito a cada 6-12 meses, com dosagem de IGF-1 sérica a cada visita. A eficácia do tratamento deve ser avaliada através de medidas

antropométricas (circunferência abdominal, peso e composição corporal por bioimpedância ou DEXA), avaliação da densidade mineral óssea e perfil lipídico (6).

Nas causas tumorais, ou em casos de pacientes com tumores associados, o uso do GH deve ser avaliado com cautela por equipe multiprofissional, em virtude do risco de estimulação trófica das neoplasias.

Cabe lembrar que o tratamento com GH tem custo alto, mas é o único tratamento efetivo para a DGH (2). No Brasil, serviços públicos credenciados podem indicar o uso do GH, que é fornecido gratuitamente pelo Estado através do Programa Nacional de Dispensação de Medicamentos Especiais para pacientes com DGH bem documentada, em acompanhamento endocrinológico regular.

O presente estudo tem, portanto, o objetivo de caracterizar a DGH em pacientes portadores de DMHH de origem congênita, acompanhados no serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro, avaliando as manifestações relacionadas a essa condição, seu diagnóstico, terapêutica e correlação com as deficiências das demais trofinas hipofisárias.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, do tipo série de casos, no qual foram analisados os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes portadores de deficiência de GH e Deficiência Múltipla Congênita dos Hormônios Hipofisários (DMHH), atendidos na Unidade de Endocrinologia e Diabetes Severino Bezerra de Carvalho, no Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande (HUAC-UFCG).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP), do HUAC-UFCG, sob o processo nº 20111908-033.

O espaço amostral da pesquisa foi constituído por pessoas com DMHH, estando em acompanhamento endocrinológico, associados aos novos casos diagnosticados no período de vigência da pesquisa (setembro de 2011 a agosto de 2012). Todas essas pessoas foram avaliadas pelo mesmo grupo de endocrinologistas.

Inicialmente, foram avaliados todos os pacientes portadores de DMHH. Os dados foram obtidos mediante a consulta dos prontuários dos pacientes incluídos no espaço amostral, após o consentimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a partir dos quais foi preenchida a Ficha de Avaliação do projeto. Essa ficha consiste em um questionário que versa sobre os principais

aspectos de importância clínico-epidemiológica na DMHH, quais sejam: dados de identificação (nome, idade, idade no momento do diagnóstico, sexo, procedência/naturalidade, tempo de diagnóstico da doença); sintomatologia (sintoma(s) de apresentação inicial, presença de sintoma(s) característico(s) da deficiência de GH, gonadotrofinas, tirotrofina, corticotrofina e prolactina, e a cronologia da apresentação clínica especificada); resultados de exames laboratoriais no momento do diagnóstico da deficiência hormonal (IGF1/teste de estímulo de GH com clonidina ou hipoglicemia provocada por insulina, estradiol/testosterona/FSH/LH, T4L/TSH, Cortisol basal/ITT/Teste com cortosina, Prolactina); alterações em exames de imagem; presença de história familiar de DMHH; presença de consanguinidade e de doenças congênitas; história de Trauma Crânio-Encefálico; antecedentes cirúrgicos e/ou radioterápicos relacionados à hipófise; e, por fim, tratamento vigente.

A partir do preenchimento da Ficha de Avaliação, foram selecionados os dados pertinentes à deficiência de GH, quais sejam: valores de idade óssea; dados antropométricos e sua relação com as curvas de peso e altura para crianças; cálculo do escore Z de altura para idade pela curva da Organização Mundial da Saúde(OMS), obtido pelo programa *Growth Charts*; sintomatologia relacionada ao déficit desse hormônio; resultados dos exames de IGF-1, IGFBP3, GH basal, e testes provocativos, alterações de exames de imagem, história familiar, doenças congênitas ou infiltrativas, história de trauma crânio-encefálico, antecedentes cirúrgicos e/ou radioterápicos relacionados a hipófise, e a terapia de reposição hormonal com GH.

Para a posterior organização dos resultados, esses pacientes foram, subdivididos em 3 grupos, conforme faixa etária: crianças (menores de 10 anos), adolescentes (de 10 a 19 anos) e adultos (idade maior ou igual a 20 anos).

As informações obtidas foram catalogadas em um sistema de banco de dados armazenado no *software Microsoft Office® Access 2007 for Windows* e, então, submetidas à avaliação estatística, utilizando-se o programa *SPSS 16.0.2*.

RESULTADOS

A Unidade de Endocrinologia e Diabetes Severino Bezerra de Carvalho, do HUAC-UFCG, atualmente, presta assistência a 19 pacientes portadores de DMHH. Destes, 17 foram selecionados para a participação na pesquisa, por satisfazerem os critérios de inclusão necessários, sendo que todos são portadores também de DGH.

Onze pacientes (64,70%) eram do gênero masculino e 6 (35,30%) do feminino. A idade média no momento da avaliação foi de $26,11 \pm 16,51$ anos, variando de 4 a 70 anos, com mediana de 20 anos. O relato de consangüinidade foi identificado em 3 pacientes.

Ao diagnóstico, foi observada uma idade média de $19,23 \pm 14,12$ anos, variando de 1 ano e 6 meses a 52 anos, com mediana de 17 anos. Destes, 5 (29,41%) foram diagnosticados na infância (entre 0 e 9 anos), 5 (29,41%), na adolescência (entre 10 e 19 anos), e 7 (41,17%), na idade adulta (maior ou igual a 20 anos).

A baixa estatura foi encontrada na maioria dos pacientes portadores de DMHH (16/17; 94,11%), tendo sido referida como queixa inicial em 14 (82,35%) deles, sendo que em 2 estava associada a outras manifestações iniciais relacionadas ao hipogonadismo (atraso puberal em um deles e disfunção sexual no outro).

Quanto aos achados laboratoriais de DGH, foram utilizadas as dosagens de IGF-1, e GH após teste de estimulação com clonidina ou hipoglicemia provocada por insulina. Na dosagem do IGF-1, foram obtidos valores inferiores para idade e gênero, com valor médio encontrado de 52,13 ng/mL. No teste de estímulo com clonidina, foi obtido um GH basal médio de 0,46 ng/mL e GH médio de pico de 1,21 ng/mL.

A deficiência de GH foi constatada laboratorialmente em todos os pacientes portadores de DMHH. Em grande parte dos casos, seu diagnóstico desencadeou a investigação ativa das demais deficiências hormonais hipofisárias.

Em relação aos exames de imagem da hipófise (ressonância magnética e tomografia computadorizada), quinze pacientes tinham os resultados descritos em prontuário. Destes, 2 (13,33%) possuíam hipófise, haste hipofisária e sela túrcica dentro dos padrões de normalidade; 10 (66,66%) tinham hipófise de dimensões reduzidas; 9 (60%) apresentaram haste hipofisária afilada ou descontínua; 4 (26,66%) possuíam sela túrcica de volume reduzido; 3 (20%), neurohipófise ectópica; 1 (6,66%), neurohipófise não visualizada, mesmo tendo sido orientada a restrição hídrica durante as 2 horas anteriores ao exame.

Quanto à terapia de reposição hormonal com GH humano, seis pacientes não fizeram uso da medicação, dos quais cinco foram diagnosticados para DGH já na idade adulta e um no fim da adolescência, com idade média encontrada de $33,66 \pm 12,09$ anos.

Dos onze pacientes que fazem uso de GH, a idade média encontrada foi de 11,82 anos ao início do tratamento. Quando classificados em grupos etários, conforme a idade cronológica de início do tratamento, quatro são crianças, com média de 5,2

anos; cinco são adolescentes, com média de 13,65 anos; e dois são adultos, com média de 20,5 anos. Os valores da altura média, encontrados antes do tratamento, foram de 113,46 cm no geral, 86,17 cm para crianças, 124,76 cm para adolescentes, 139,8 cm para adultos.

O escore Z da altura inicial, obtido através das curvas da OMS apenas para a população de até 20 anos, foi de $-4,85 \pm 1,08$, sendo de $-5,03 \pm 1,10$ para o subgrupo de crianças e de $-4,70 \pm 1,17$ para os adolescentes. Esse parâmetro está relacionado à padronização da altura conforme idade e gênero, permitindo, portanto, a comparação de valores.

A idade óssea média inicialmente foi de 6,96 anos, com 3 anos para crianças, 8,13 anos para os adolescentes e 13 anos para os adultos. O atraso da idade óssea em relação à idade cronológica é classicamente descrito na DGH. Encontramos uma média de atraso da idade óssea de 4,86 anos; sendo esse valor de 2,2 anos no grupo das crianças e de 5,51 anos nos adolescentes.

As figuras 1 e 2 trazem a representação gráfica desses parâmetros médios iniciais por grupo etário.

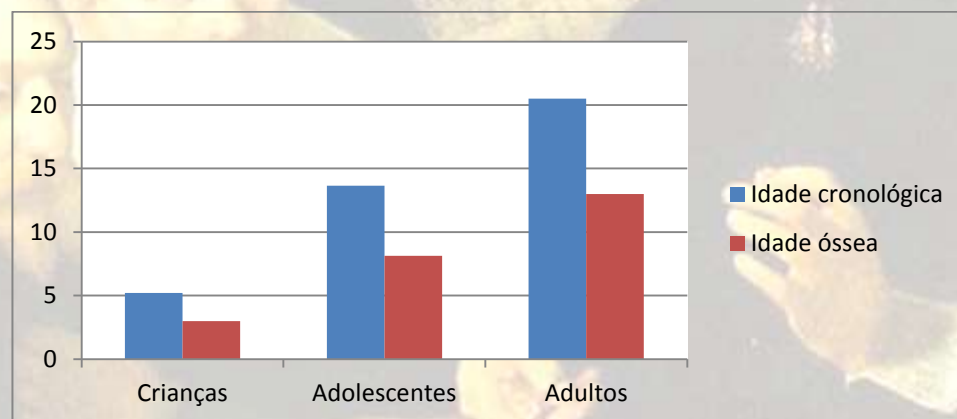


Figura 1. Comparação entre a idade cronológica e a idade óssea antes do início da terapia de reposição hormonal, nos pacientes portadores de DGH, conforme grupo etário.

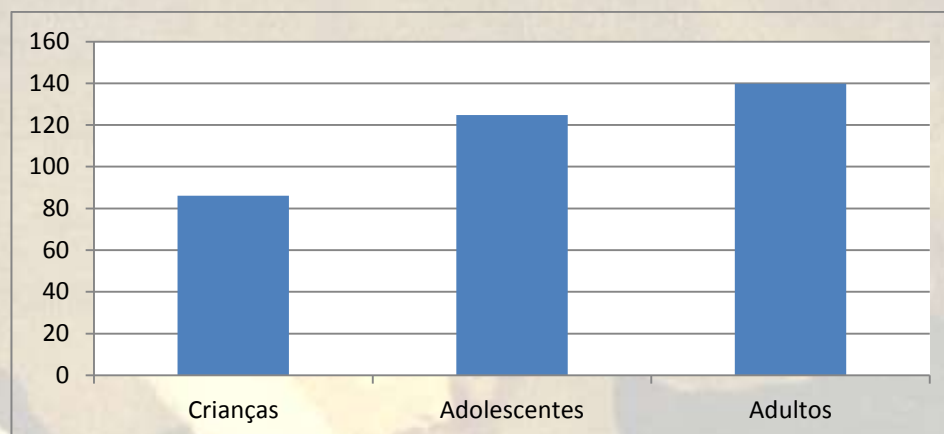


Figura 2. Avaliação da altura média (em centímetros) dos pacientes antes do tratamento.

O tempo médio de tratamento com GH foi de 4,5 anos, sendo que dez dos onze pacientes faziam uma dose de 4 UI/d e apenas um adulto utilizava uma dose de 1 UI/d, no momento da avaliação. A dose/kg média encontrada foi de 0,108 UI/kg, no grupo total; 0,124 UI/kg nas crianças; 0,1008 UI/kg nos adolescentes; e 0,0905 UI/kg em adultos.

O escore Z para a altura final foi de $-3,09 \pm 1,11$, sendo que no subgrupo das crianças foi de $-2,51 \pm 0,93$ e nos adolescentes: $-3,55 \pm 1,11$. Os desvios padrões para aqueles pacientes que, embora tenham iniciado o tratamento na infância e adolescência, já apresentavam, ao final, idade superior a 20 anos, para a qual não há mais representação gráfica, foi obtida considerando a altura imediatamente anterior, com idade de 19 anos. A comparação entre o desvio padrão da altura antes e após o tratamento representa o parâmetro ideal de avaliação da resposta terapêutica. Houve um incremento de 1,76 no escore Z do grupo geral, representando um aumento de 36% do valor inicial. Esse resultado foi ainda mais expressivo nas crianças, onde houve um aumento de 2,52 desvios, correspondente a 50% de avanço em relação ao valor prévio. Nos adolescentes, houve melhora de 1,15 desvios (24,44% de incremento nesse parâmetro). Uma maior variação na altura antes e após o início do GH obtida nas crianças já era esperada, uma vez que a instituição mais precoce do tratamento determina melhores resultados terapêuticos e diferenças na velocidade de crescimento. Os resultados alcançados com o uso de GH estão representados no gráfico a seguir (figura 3).

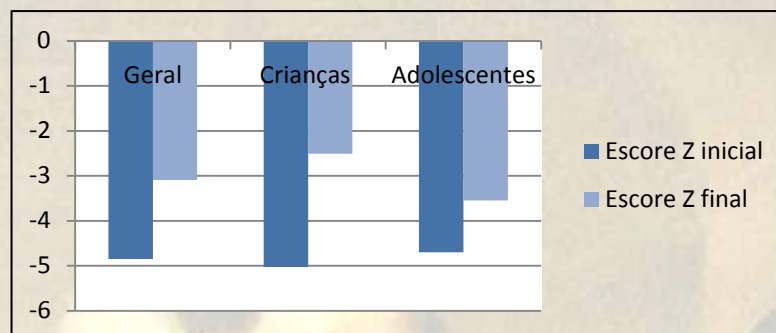


Figura 3. Comparação entre os escores Z de altura, obtidos pelas curvas de crescimento da OMS, antes e após o tratamento com hormônio.

Atualmente, após o uso do hormônio, é observada uma altura média de 138,66 cm (em crianças: 122,85 cm; adolescentes: 144,34 cm e em adultos: 156,1 cm). Dessa forma, observamos um incremento geral na altura de 25,2 cm após o período médio de 4,5 anos. Nos subgrupos, o aumento da altura foi de: 36,68 cm durante um período médio de 6 anos nas crianças; 19,58 cm durante período médio de 4,1 anos, nos adolescentes e 16,3 cm durante período médio de 2,5 anos nos adultos (maiores de 20 anos de idade cronológica, mas com idade óssea atenuada, o que permitiu crescimento estatural). Os dados clínicos dos pacientes com DGH que fizeram reposição hormonal são resumidos na tabela 1.

Tabela 1. Dados relacionados aos pacientes com DGH.

Paciente	Dados Iniciais				Dados atuais			
	IC	IO	Altura	Escore Z	IC	IO	Altura	Escore Z
Crianças								
1	1,5	RN	62	-6,44	4	2,16	92,5	-2,38
2	5,5	3	89	-5,04	12	10	132	-2,41
3	9,17	4	103,7	-4,9	21	14	149	-3,76
4	4,66	2	90	-3,75	8	6,91	117,9	-1,49
Adolescentes								
5	10	2,66	97	-6,4	20	16	159,7	-2,3
6	17,58	11	152	-3,16	20	13,5	157,5	-2,6
7	15	11	127	-5,04	17	13	133	-4,46
8	15,25	10	134,8	-4,52	18	10	140	-4,84
9	10,5	6	113	-4,41	13	11	131,5	-3,58
Adultos								
10	20	13	139		29	-	169,5	
11	21	13	140,6		22	-	142,7	

Nos adultos que não usaram GH foi encontrada uma altura final de 157,83 ± 19,25 cm, variando de 130,5 a 185 cm. Nesse subgrupo, a baixa estatura não era a

manifestação clínica mais valorizada, além de a estatura não ser o objetivo final mais relevante quando do uso de GH nessa população.

DISCUSSÃO

A idade no momento do diagnóstico é um dos principais critérios para resposta ao tratamento e prognóstico de estatura final, em pacientes portadores de DGH. Dessa forma, embora essa condição seja uma causa não tão frequente de baixa estatura, seu diagnóstico e instituição da terapêutica com reposição hormonal devem ser feitos de forma precoce.

A faixa etária de apresentação da deficiência de GH pode variar desde os primeiros meses de vida até a adolescência. A variabilidade e a idade são altamente influenciadas pelo tempo de início e pelo grau de DGH (7). Portanto, o prejuízo na velocidade de crescimento está relacionado à severidade da DGH. Indivíduos com a deficiência completa da secreção de GH associada com a deleção do gene do GH se apresentam, antes dos 3 anos de idade, com o escore Z abaixo de -3 e uma velocidade de crescimento abaixo do percentil 3 para idade. Outros pacientes com insuficiência de GH se apresentam em idade mais avançada com menor retardo do crescimento e velocidade de crescimento inferior ao percentil 25 para idade (8).

Outros aspectos também podem contribuir para a discrepância entre as idades de nossos pacientes ao momento do diagnóstico. O primeiro seria a dificuldade de acesso da população ao serviço de atendimento especializado, de modo que muitos pacientes acabam chegando ao ambulatório com a DMHH já francamente instalada. Um segundo seria a manifestação inicial da DMHH através de queixas inespecíficas, de modo que, mesmo pacientes com acompanhamento médico regular podem ter essa condição não diagnosticada precocemente. Por outro lado, reflete, também, a valorização individual e regional que é dada à manifestação mais importante da DGH: a baixa estatura. Muitos pacientes, apesar de déficit estatural importante, apenas procuraram atendimento endocrinológico à época da puberdade, quando foram percebidas as manifestações de atraso puberal, relacionadas ao hipogonadismo hipogonadotrófico, representando queixas que incomodavam mais os pacientes do que a baixa estatura em si. Tal fato é observado especialmente em mulheres, justificando a maior porcentagem de pacientes do sexo masculino no espaço amostral.

Sobre os resultados aos exames de imagem, é observado que os pacientes com DGH podem apresentar os seguintes achados na RM: hipófise normal, hipófise

hipoplásica ou pequena (< 3 mm de altura), sela vazia, hipoplasia hipofisária associada à neuro-hipófise ectópica e agenesia parcial ou completa da haste hipofisária. Recentemente, uma revisão de 13 estudos sobre a RM na avaliação de pacientes com DGH demonstrou prevalência variável de 50% a 100% de neuro-hipófise ectópica nos pacientes com deficiências múltiplas hipofisárias e de 30% a 40% nos com DGH isolada (9). Osório e cols. avaliaram 76 pacientes com DGH e correlacionaram achados da RM com níveis hormonais e mutações dos genes GH-1, receptor GHRH e PROP-1. Todos os pacientes com mutações tinham haste íntegra, enquanto a interrupção da haste estava presente em 74% dos pacientes sem mutação e neuro-hipófise ectópica em 87% destes. Nos pacientes com deficiências múltiplas, a avaliação hormonal era sugestiva de deficiência hipofisária nos casos de mutação do PROP 1 e PIT 1 e de deficiência hipotalâmica nos casos de interrupção de haste (10). Coutant e cols. analisaram a estatura final de 63 crianças com DGH idiopática tratadas e compararam com crianças com baixa estatura idiopática (BEI). Os deficientes com RM normal atingiram estatura final semelhante aos pacientes com BEI (11). O hipersinal da neuro-hipófise pode estar ausente em 10% dos indivíduos normais e em um estudo recente foi demonstrado que 20% dos pacientes com neuro-hipófise ectópica, 32% dos com hipoplasia hipofisária e 48% dos com RM normal apresentaram pico de GH superior a 10 mcg/L nos testes de estímulo no momento do reteste. O IGF-1 destes pacientes também era normal, apesar de significativamente mais baixo no grupo com neuro-hipófise ectópica do que nos sem alteração anatômica e mais baixo nestes do que em um grupo controle (12).

A avaliação através de exames de imagem é importante, pois, além de auxiliar o diagnóstico permite, também, a separação de dois subgrupos de pacientes com DGH, conforme a localização da neurohipófise: pacientes com neurohipófise tópica (NHT) e aqueles com neurohipófise ectópica (NHE). No presente estudo, foram encontrados 3 pacientes (20%) com NHE, 11 com NHT (73,33%) e 1 (6,66%) com neurohipófise ausente. Essa distinção é útil, uma vez que pode sugerir a origem genética da doença. Mutações no *LHX4* estão geralmente associadas à NHE; mutações no *LHX3*, *PIT1* e *PROP1*, à NHT; mutações no *HESX1* podem estar associadas à NHE e NHT (6). Mutações no gene *PROP1* foram encontradas em 22,5% (9/40) dos pacientes com DGH, em 35% (9/26) dos pacientes com NHT e em 44% (4/9) se considerarmos somente as famílias consanguíneas. Portanto, pacientes com DCHH idiopática e NHT, provenientes de famílias de pais consanguíneos, são os melhores candidatos a mutações *PROP1*(6).

Dessa forma, estudos adicionais como avaliação genética dos pacientes atendidos em nosso serviço, podem ser úteis na determinação das mutações mais prevalentes.

O uso de GH em pacientes adultos de forma sistemática ainda não é um consenso na literatura. Embora os custos dessa terapia sejam extremamente elevados para a grande maioria dos pacientes hipopituitários, bem como para os sistemas de saúde pública em todo o mundo, a relação custo-benefício é favorável e, em geral, todos devem ser tratados. A dose de reposição de GH em adultos deve ser sempre a mínima efetiva, já que os efeitos colaterais são dose-dependentes e costumam preceder o aparecimento dos efeitos benéficos, os quais podem levar mais de 6 meses para se manifestar.

Em nosso estudo, cinco pacientes adultos não fizeram o uso da reposição hormonal, enquanto em dois deles a terapia foi instituída. Essa divergência de condutas terapêuticas deve-se à falta de um protocolo específico para reposição de GH em adultos bem como ao fato de que, à época, essa faixa etária não era incluída no Programa de Dispensação de GH do Ministério da Saúde.

CONCLUSÃO

A deficiência de GH é o achado mais frequente nos pacientes com DMHH, sendo, em geral, a apresentação clínica inicial do quadro que leva à investigação da deficiência das demais trofinas hipofisárias. Na presença de sintomatologia e/ou comprovação da deficiência de outro hormônio hipofisário, a pesquisa de DGH deve ser obrigatoriamente realizada.

A avaliação de história familiar e de consanguinidade é importante na abordagem desses pacientes, uma vez que há forte correlação entre alterações genéticas e a deficiência hormonal. Nesses casos, a distinção entre a posição da neurohipófise, se tópica ou ectópica, pode sugerir quais as mutações mais frequentes a serem investigadas.

O tratamento com GH recombinante é o único tratamento eficaz para a condição. Em nosso meio, períodos irregulares na dispensação da medicação podem repercutir na resposta ao tratamento e na estatura final.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*, 2006; 9:335–342.

2. Abucham J, Vieira TCA, Barbosa ER, Ribeiro RS, Martins MRA. Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2003; 47(4): 492-508.
3. Price DA, Thaker H, James A, Snow MH. Hypopituitarism in a patient with intravascular lymphomatosis. *Haematologica* 2002; 87: ECR 36.
4. Attie KM, Julius JR, Stoppani C, Rundle AC. The clinical utility of Growth Hormone Binding Protein, Insulin-like growth factor-I and Insulin-like growth factor binding protein 3 measurements. *J Pediatr* 1997; 131:S56-S60.
5. Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J ClinEndocrinolMetab* 2000; 85(10):3762-9.
6. Abucham J, Vieira TC, Boldarine VT. Molecular analysis of PROP1, PIT1, HESX1, LHX3, and LHX4 shows high frequency of PROP1 mutations in patients with familial forms of combined pituitary hormone deficiency. *ArqBrasEndocrinolMetab* vol.51 no.7 São Paulo Oct. 2007.
7. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 78:353-358
8. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. *Endocrine Reviews* April 1, 1998 vol. 19 no. 2 203-223
9. Maghnie M, di Lorgi N, Rossi A, Gastaldi R, Tortori-Donati P, Lorine R. Neuroimaging in growth hormone deficiency. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds): *Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS*. Basel, Karger, 2007: 93-107.
10. Osorio MGF, Marui S, Jorge AAL, Latronico AC, Lo LSS, Leite CC, et al. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with or without mutations in GHRH-r, GH-1, or PROP-1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.*2002; 87: 5076-84.
11. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metabol.*2001; 86: 4649-54.
12. Gelwane G, Garel C, Chevenne D, Armoogum P, Simon D, Szernichow P, Léger J. Subnormal serum insulin-like growth factor-1 levels in young adults with childhood-onset nonacquired growth hormone (GH) deficiency who recover normal GH secretion may indicate less severe but persistent pituitary failure. *J Clin Endocrinol Metabol.*2007; 92: 3788-95.
13. Cummings DE, Merriam GR. Growth hormone and growth hormone secretagogues in adults. In: Meikle AW. *Hormone replacement therapy*. 1st ed. New Jersey. Humana Press, 1999. p. 61-103.

Recebido: maio / 2013

Aceito: setembro / 2013