

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

ENDOCRINOLOGIA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO E

DESENVOLVIMENTO

**PERFIL DO NANISMO HIPOFISÁRIO NO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E RETESTE DOS PACIENTES
COM DEFICIÊNCIA ISOLADA IDIOPÁTICA DE HORMÔNIO DO
CRESCIMENTO**

LISSANDRA PEDROSO DA SILVA

PORTO ALEGRE, DEZEMBRO DE 2004.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO E
DESENVOLVIMENTO

PERFIL DO NANISMO HIPOFISÁRIO NO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E RETESTE DOS PACIENTES
COM DEFICIÊNCIA ISOLADA IDIOPÁTICA DE HORMÔNIO DO
CRESCIMENTO

LISSANDRA PEDROSO DA SILVA

Dissertação apresentada à UFRGS – Faculdade de Medicina – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia – Área de Concentração: Distúrbios do Crescimento e Desenvolvimento, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Regina Helena Elnecape

PORTO ALEGRE, DEZEMBRO DE 2004.

Ao meu marido, Christian, pelo amor, apoio, paciência e estímulo sempre presentes. Por ser a melhor, a mais importante e mais gostosa parte da minha vida.

À minha mãe, Graciete, pela saudade que sinto. Ao meu pai, Loureci e à Marisa, pelo exemplo. Aos meus manos, Leandro e Leonardo, pela compreensão da ausência.

Àquela que me assumiu como filha, Celony, pelo carinho e apoio incondicional.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Regina Helena Elnecave, pelo exemplo como excelente professora e médica, pelo incentivo, pela compreensão. Mas principalmente, pelo convívio enriquecedor como pessoa, um exemplo de vida.

Aos professores da Pós-Graduação e do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelas oportunidades dadas, pelo exemplo, pelas orientações no ambulatório, contribuindo para o meu crescimento profissional.

Aos colegas e funcionários dos ambulatórios da Zona 4 e Zona 16 do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo agradável convívio e aprendizagem.

Aos funcionários do SAMIS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do CPDP da UFRGS pelo apoio técnico e disponibilidade prestadas.

Aos colegas do PAM-Mãe de Deus e PAM-Gravataí pela compreensão, apoio, estímulo e amizade.

Às amigas Ana Paula, Carmen, Letícia e em especial, Cristiane, pela compreensão da ausência, paciência, pelo apoio e colaboração.

Aos alunos de iniciação científica Fabiane Pienis Callegaro, Ana Gelati e Ênio Silveiro do Canto, pela dedicação, esforço e colaboração.

E a todos aqueles que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho, em especial aos pacientes.

Sumário

| | |
|------------------------------------|----|
| Lista de abreviaturas | 07 |
| INTRODUÇÃO | 08 |
| Nanismo Hipofisario..... | 09 |
| Causas..... | 10 |
| Formas adquiridas..... | 10 |
| Formas genéticas..... | 11 |
| Diagnóstico..... | 13 |
| Exames diagnósticos..... | 14 |
| Tratamento..... | 17 |
| Referências..... | 19 |

Capítulo I

| | |
|---|----|
| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESPOSTA AO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (GH) DOS PACIENTES TRATADOS POR NANISMO HIPOFISÁRIO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE | 27 |
| Resumo | 28 |
| Abstract | 29 |
| Introdução | 30 |
| Materiais e métodos | 30 |
| Pacientes..... | 30 |
| Métodos..... | 31 |
| Análise Estatística | 32 |
| Resultados | 33 |
| Discussão | 34 |
| Referências | 47 |

Capítulo II

| | |
|--|-----------|
| RETESTING PATIENTS TREATED FOR PITUITARY DWARFISM DUE TO IDIOPATHIC ISOLATED GROWTH HORMONE DEFICIENCY..... | 51 |
| Abstract..... | 52 |
| Introduction..... | 54 |
| Materials and methods..... | 55 |
| Patients..... | 55 |
| Methods..... | 55 |
| MRI and hormone measurements | 57 |
| Statistical analysis..... | 57 |
| Results..... | 58 |
| Discussion..... | 59 |
| References..... | 66 |
| Anexo | |
| Consentimento informado..... | 71 |

Lista de Abreviaturas

| | |
|----------------|--|
| ACTH | <i>Adrenocorticotropic hormone</i> , hormônio adrenocorticotrófico |
| CT | Computed tomography |
| DGH | Deficiência de hormônio do crescimento |
| FSH | <i>Follicle-stimulating hormone</i> , hormônio folículo estimulante |
| GH | <i>Growth hormone</i> , hormônio do crescimento |
| IGF-1 | <i>Insulin-Like Growth Factor</i> , fator de crescimento insulina símile |
| IGFBP-3 | <i>IGF-1 Binding Protein</i> , proteína ligadora de IGF-1 |
| LH | <i>Luteinizing hormone</i> , hormônio luteinizante |
| MRI | Magnetic resonance imaging |
| PRL | Prolactina |
| rhGH | Hormônio do crescimento humano recombinante |
| RM | Ressonância magnética |
| TC | Tomografia computadorizada |
| TSH | <i>Thyroid-stimulating hormone</i> , hormônio estimulador do TSH |
| T4 | <i>Tiroxine</i> , tiroxina |

INTRODUÇÃO

Nanismo Hipofisário

O nanismo hipofisário é a baixa estatura que resulta da deficiente produção de hormônio do crescimento (GH). A deficiência de GH (DGH) pode ser isolada ou associada à deficiência de TSH, ACTH e/ou gonadotrofinas (1). Não há estatísticas brasileiras a respeito do nanismo hipofisário (2). A incidência de DGH no Reino Unido é de 1:60.000 nascidos vivos; entre escolares escoceses, a prevalência é de 1:4000; na população norte-americana, é de 1:3.480 (3); no Japão, a incidência é de 1:80.000 (2). A incidência é igual entre os sexos, quando consideradas causas orgânicas; quando todos os pacientes em tratamento são considerados, a proporção M:F pode variar de 1,6:1 até 3:1 (2).

O retardo de crescimento é o sinal mais comum de DGH na infância. A variedade da apresentação do quadro clínico dependem da idade de início e do grau da deficiência (4). Crianças com doença moderada apresentam sinais clínicos após os 6 meses. Em geral, elas têm peso normal ao nascer e comprimento discretamente menor que a média. A velocidade de crescimento diminui progressivamente, e a idade óssea é atrasada. Há aumento da gordura periabdominal, diminuição da massa muscular, retardo da dentição, cabelos finos, crescimento deficiente das unhas e voz fina, devida à hipoplasia da faringe. Em casos graves de DGH congênita, hipoglicemia, micropênis nos meninos e hiperbilirrubinemia direta podem estar presentes no período neonatal (5).

Causas

Freqüentemente, a DGH é diagnosticada, mas a causa não é identificada, o que se denomina DGH idiopática. Nos pacientes em tratamento com hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH), 78% da DGH é idiopática (3).

Formas Adquiridas

Alterações no hipotálamo, na haste hipofisária ou na glândula hipófise podem causar a DGH.

O trauma crânio-encefálico pode causar lesões na haste e infundíbulo hipofisários, levando ao desenvolvimento de diabetes insipidus transitório ou permanente, como a outras deficiências hormonais. Complicações perinatais são relacionadas à deficiência hipofisária, em especial o parto pélvico (3,6). Mas ainda não está esclarecido se o hipopituitarismo é consequência das complicações do parto, ou se as anormalidades congênitas do hipotálamo-hipófise são responsáveis pelo parto pélvico (7).

As doenças infiltrativas podem romper a haste hipofisária. Diabetes insipidus pode ser a primeira manifestação de Histiocitose das células de Langerhan's ou de sarcoidose (1)

As doenças metabólicas, através da destruição de hipotálamo, haste hipofisária ou hipófise podem acarretar hipopituitarismo. Um exemplo seria a hemocromatose, idiopática ou decorrente de transfusões múltiplas, na qual ocorre deposição de ferro em vários tecidos, inclusive hipofisário. A deficiência de gonadotrofinas é mais comum nesses casos, mas DGH também pode ocorrer (3).

Tumores e a ressecção cirúrgica deles causam destruição do tecido hipotalâmico-hipofisário. Esses tumores incluem o craniofaringioma, astrocitoma/glioma hipotalâmico

de baixo grau, tumores de células germinativas e adenomas hipofisários. O tratamento radioterápico de tumores cerebrais ou da leucemia linfoblástica aguda também resultam em DGH (8).

Malformações crânio-encefálicas, como prosencefalia, displasia septo-óptica, defeitos de linha média – craniocerebrais e faciais, podem estar associados a anormalidades da hipófise (1).

Formas Genéticas

Alterações congênitas da glândula hipófise, como hipoplasia, aplasia e agenesia também podem ocorrer (1). Embora a etiologia dessas condições não seja clara, elas podem decorrer de defeitos genéticos(9).

Durante a embriogênese, moléculas sinalizadoras e fatores de transcrição são expressos na região da futura glândula hipófise anterior. A interação entre eles controla o desenvolvimento da hipófise, na determinação e especialização das células. Os fatores de transcrição (Rpx, Pitx, Lhx3/Lhx4, Prop-1, Pit-1) estão envolvidos na expressão célula-específica e na regulação do gene das trofinas hipofisárias (10).

Mutações dos genes dos fatores de transcrição foram descritas em seres humanos. Em heterozigose, mutações do Rpx, também conhecido como HESX1, foram encontradas em pacientes com DGH isolada com hipoplasia de hipófise (11) e também associadas a panhipopituitarismo e displasia septo-óptica. Mutações do Lhx3 foram descritas em pacientes com deficiência completa de GH, PRL, TSH, gonadotrofinas e rigidez cervical; do Lhx4, em pacientes com deficiência de GH, TSH, ACTH e deformidade da tonsila

cerebelar (10). Mutações do Prop-1 foram encontradas em pacientes com deficiência de GH, PRL, TSH, LH e FSH, e com o envelhecimento pode ainda haver o desenvolvimento de deficiência de ACTH. Em relação ao Pit-1, mutações foram descritas em indivíduos com deficiência combinada de GH, PRL e TSH (12).

Alterações no gene do GHRH foram descritas em famílias com nanismo hipofisário, como a da cidade de Sindh no Paquistão, de Delf no Sri Lanka (12) e de Itabaianinha no Brasil (13).

Em relação ao gene do GH, há pelo menos 4 descrições de tipos de DGH isolada, que seguem herança mendeliana. Duas são autossômicas recessivas, DGH IA e IB; a DGH II é autossômica dominante (14), e a DGH III é ligada ao sexo (12). Na DGH IA, foram descritas deleções e vários tipos de mutações do gene GH1, e ocorre um quadro clínico de maior gravidade, com ausência da produção de GH. Na DGH IB, foram descritas mutações nos éxons 3, 4 e 5 do gene GH1, produzindo baixos níveis de GH. Na DGH II, um dos pais é afetado, as mutações são dominantes-negativas, interferindo na síntese e/ou liberação do GH (12) e o quadro clínico é variável (15). Na DGH III, múltiplos locos estão relacionados, a agamaglobulinemia pode estar associada a DGH isolada. As anormalidades clínicas são distintas nas diferentes famílias descritas (12).

Diagnóstico

Apesar do avanço na terapêutica da DGH, cujo tratamento com rhGH está disponível desde 1986, o seu diagnóstico ainda é controverso (16-19). Na tentativa de formular um consenso, grupos de especialistas discutem e propõem ferramentas clínicas e laboratoriais para identificar adequadamente e tratar a DGH (17,18). Alvo de críticas, esses consensos ainda têm muito a ser desenvolvido, para então tornar mais clara a tarefa de identificar o paciente com baixa estatura por DGH (19).

O diagnóstico definitivo da DGH é frequentemente limitado e relegado a testes diagnósticos, que, na sua maioria, são não-fisiológicos, arbitrários, invasivos, arriscados, sujeitos aos efeitos idade-dependente e sexo-dependente, à interferência da obesidade e de problemas psiquiátricos, como depressão (20) e a uma considerável variabilidade interensaio (21-24).

A base fundamental para o diagnóstico devem ser as medidas antropométricas (exceto em neonatos). Aferição e registro de peso, altura e determinação da velocidade de crescimento, pelo menos por 6 meses, idealmente por 1 ano, devem ser realizadas no acompanhamento dos pacientes (16). Equipamentos e curvas de crescimento adequados devem ser empregados para tal. A baixa estatura, juntamente com o retardo de crescimento, são as características clínicas mais importantes para sugerir o diagnóstico de DGH (20). Na ausência de disfunção hipofisária, seriam desnecessários testes de secreção de GH em crianças com velocidade de crescimento normal. Já uma significativa desaceleração do crescimento, mesmo em crianças de estatura normal, pode levar à suspeita de DGH, se afastadas outras causas. Alguns dos critérios para que DGH seja

considerada são, na ausência de causas associadas, os seguintes: baixa estatura grave (altura abaixo de 3 desvios-padrão (DP) para a média da idade; altura entre 2 e 3 DP da média para a idade, com desaceleração do crescimento (velocidade de crescimento no percentil 25 para a idade); retardo de crescimento grave (velocidade de crescimento no percentil 5 para a idade); altura abaixo de 2 DP e velocidade de crescimento, em 1 ano, abaixo de 1 DP para idade ou diminuição de mais de 0,5 DP da altura em 1 ano, em criança maior de 2 anos de idade; na ausência de baixa estatura, velocidade crescimento abaixo de 2 DP por mais de 1 ano ou abaixo de 1,5 DP por mais de 2 anos; altura abaixo de 1,5 DP da altura alvo $(\text{altura do pai} + \text{altura da mãe} + 13\text{cm})/2 \pm 7,5\text{cm}$ para meninos e $(\text{altura da mãe} + \text{altura do pai} - 13\text{cm})/2 \pm 6,0\text{cm}$ para meninas (25). Além disso, condições predisponentes como irradiação de crânio, trauma ou infecção do sistema nervoso central, defeitos de linha média, consangüinidade ou familiar afetado, outras evidências de disfunção hipofisária (deficiência de outras trofinas hipofisárias). No neonato, hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis ou trauma no parto podem ocorrer(16-18,20).

Exames diagnósticos

As dosagens de IGF-1 e IGFBP-3 devem ser padronizadas para idade e sexo. Valores abaixo de 2 DP podem sugerir alterações no eixo GH, se excluídas outras causas de deficiência de IGF-1 (18).

O nível sérico do GH, isoladamente, não tem valor diagnóstico devido à secreção pulsátil e pelo fato de as concentrações serem baixas em muitas horas do dia (6). Pode

haver variações das concentrações séricas de acordo com idade, estágio puberal, padrão alimentar e nutricional, e elas não são reprodutíveis no mesmo indivíduo em dias subseqüentes (3).

Um número limitado de agentes provocativos da secreção do GH pode ser utilizado, como a arginina, clonidina, glucagon, insulina e levodopa. Os testes devem ser realizados com os pacientes em jejum, por uma equipe experiente (18). Os níveis de GH são determinados, normalmente, por imunoenaios – como o radioimunoensaio, através de anticorpos policlonais menos específicos e o imunométrico, que emprega dois anticorpos monoclonais mais específicos. Devido à variabilidade dos ensaios e a chance de uma criança normal falhar em um teste, dois testes de estímulo são realizados (6). A definição do ponto de corte para esses testes indicarem a DGH foi arbitrariamente ascendendo de 5ng/ml, para 7ng/ml até 10ng/ml, de acordo com a disponibilidade de GH biossintético (6,16). Testes fisiológicos e não invasivos para avaliação da secreção de GH, como medida do GH urinário, têm sido examinados, porém pouco contribuem para a distinção entre insuficiência de GH e baixa estatura idiopática (26).

O diagnóstico durante o período peripuberal é complicado pelo fato de os níveis de GH serem fisiologicamente baixos nos testes provocativos. Com o intuito de melhorar a resposta do GH, são utilizados esteróides sexuais (etinilestradiol) previamente aos testes de estímulo de secreção de GH (*priming*) (27,28). Entretanto, não há consenso a respeito da realização desse procedimento (18).

A idade óssea pode ser estimada através da radiografia de mão e punho esquerdos, segundo *Greulich and Pyle*, em crianças maiores de 1 ano. Nos lactentes a radiografia do joelho pode ser utilizada para determinar a idade óssea (18).

Para pacientes com suspeita ou diagnóstico de tumor intracranial, hipoplasia de nervo óptico, displasia septo-óptico ou outras alterações estruturais ou de desenvolvimento, uma ressonância magnética (RM) ou uma tomografia computadorizada (TC) de sistema nervoso central deve ser realizada. Se forem casos de DGH isolada ou múltiplas deficiências hipofisárias, idealmente uma RMN, com e sem contraste, da região selar deve ser solicitada para avaliar a morfologia da hipófise. A resolução da TC é inferior à da RMN, porém aquela é útil na imagem de tumores e anormalidades ósseas (18).

Testes para avaliar mutações genéticas são realizados apenas em laboratórios de pesquisa (18).

Meninas com baixa estatura ou com retardo de crescimento sem causa aparente, devem ter exame de cariótipo para afastar a Síndrome de Turner. O cariótipo de sangue periférico, em geral, é adequado. Se o quadro clínico for muito sugestivo, e o cariótipo de sangue periférico for normal, estudo em fibroblastos pode ser mais indicado (29).

O diagnóstico preciso da DGH deve ser fundamentado em uma cuidadosa avaliação clínica e auxológica, com exames complementares que contribuam na avaliação do padrão de secreção do GH. Esse diagnóstico é importante para dar início a uma terapia que possa promover a recuperação do crescimento e a normalização da altura, antes da maturação das epífises ósseas (20).

Tratamento

Na década de 1950, foi a primeira vez que a terapia com GH fora utilizada em crianças com DGH, e o hormônio era extraído da hipófise de cadáveres. Em 1985, a relação entre o GH-derivado de hipófise e a doença de Creutzfeldt-Jacob fez com que o produto fosse retirado do mercado. Porém, depois de um ano, já estava disponível o GH produzido por DNA recombinante (30).

Historicamente, o tratamento costumava ser mantido até a recuperação da estatura, o alcance da altura final ou o fechamento das epífises ósseas (18,30).

Os pacientes que encerram o tratamento com rhGH para DGH iniciada na infância são um grupo distinto. A descrição da síndrome de deficiência de GH em adultos- aumento da gordura subcutânea e visceral, redução do volume extracelular, diminuição da massa muscular, diminuição da densidade mineral óssea, redução da performance cardíaca, moderada elevação sérica do colesterol LDL, redução na performance física, prejuízo da função cognitiva e diminuição do bem estar- sugere que a terapia com rhGH não deva ser interrompida com o final do crescimento linear, visto que a maioria dessas anormalidades podem ser revertidas com o tratamento (18,30,31). O intervalo entre o tratamento completo na infância e o início da terapia do adulto não está bem estabelecido (18). Esses pacientes deveriam ser retestados para confirmar a persistência da DGH (31,32). A realização do reteste após o término do tratamento tem identificado uma porcentagem considerável (25-88%) de pacientes não-deficientes, principalmente entre aqueles com diagnóstico de DGH idiopática (22,23,31,33-42). Porém, pacientes com

DGH associada a trauma ou a lesões estruturais, à deficiência múltipla de trofinas hipofisárias grave, a defeitos genéticos e à DGH orgânica grave poderiam ser excluídos do reteste, pois persistem deficientes de GH na vida adulta (39,43).

O objetivo da manutenção do tratamento com rhGH seria prevenir, nesses pacientes, o desenvolvimento da síndrome de DGH no adulto (31).

REFERÊNCIAS

- 1 Rosenfeld GR and Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA. **Pediatric Endocrinology**. 2th ed. Philadelphia: Saunders Company; **2002**. p 211-288.
- 2 Nuvarte S. Crescimento. Crescimento anômalo relacionado ao hormônio do crescimento. In: Nuvarte S. **Endocrinologia Pediátrica Aspectos Físicos e Metabólicos do Recém-nascidos ao Adolescentes**. 2^a. ed. São Paulo: Sarvier Editora; **2002**. p. 126-142.
- 3 Reiter OE and Rosenfeld GR. Normal and Aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberger HM and Larsen PR. **Willams Textbook of Endocrinology**. 9th ed. Philadelphia: Saunders Company; **2003**. p 11003-1114.
- 4 Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnostics markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** **1994**; 78:353-358.
- 5 Choo-Kang LR, Sun CCJ, Counts DR. Cholestasis and hypoglycemia: manifestations of congenital anterior hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab** **1996**; 81:2786-2789.
- 6 Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. **J Clin Endocrinol Metab** **1998**; 19(2):203-223.
- 7 Triulzi F, Scotti G, Di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamigli M, Chiumelo G. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs:

- a magnetic resonance imaging study in 101 patients. **Pediatrics** **1994**; 93(3):409-416.
- 8** Spoudeas HA. The late endocrine consequences of curing childhood cancer. In: **Brook D. Clinical Pediatric Endocrinology**. 4th ed. London: Blackwell Science; **2001**. p. 267-287.
 - 9** Osorio MGF, Marui S, Jorge AAL, Latronico AC, Lo LSS, Leite CC, Estefan V, Mendonça BB, Arnhold IJP. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. **J Clin Endocrinol Metab** **2002**; 87(11):5076-5084.
 - 10** Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. **Endocrine Reviews** **2002**; 23(4):431-442.
 - 11** Parks JS, Brown MR, Hurley DL, Phelps CJ, Wajnrajch MP. Heritable disorders of pituitary development. **J Clin Endocrinol Metab** **1999**; 84:4362-4370.
 - 12** Boguszewski CL. Genética molecular do eixo GH-IGF1. **Arq Bras Endocrinol Metab** **2001**; 45/1:5-14.
 - 13** Salvatori L, Hayshida CY, Aguiar-Oliveira M, Phillips III JA, Souza AHO, Gondo RG, Toledo SPA, Conceição MM, Prince M, Maheshwari HG, Baumann G, Levine M. Familial Dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab** **1999**; 84(3):917-923.
 - 14** Procter AM, Phillips III JA, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. **Hum Genet** **1998**; 103:255-272.

- 15 Binder G, Keller E, Mix M, Massa GG, Stokvis-Brantsma WH, Witt JM, Ranke MB. Isolated GH deficiency with dominant inheritance: new mutations, new insights. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86(8):3877-3881.
- 16 Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier DS, Hasegawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, Preece MA, Ranke MB, Reiter EO, Rogol AD, Underwood LE, Werther GA. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth deficiency revisited. **J Clin Endocrinol Metab** 1995; 80(5):1532-1540.
- 17 Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85(11):3990-3993.
- 18 American Association of Clinical Endocrinologists Growth hormone Task Force. Medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. **Endocrine Practice** 2003; 9, 65-76.
- 19 Frasier DS. Editorial: the diagnosis and treatment of children and adolescence growth hormone deficiency – consensus or confusion. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85(11):3988-3989.
- 20 Rosenfeld RG. Editorial: is growth hormone deficiency a viable diagnosis? **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82(2):349-351.
- 21 Van den Broek J, Hering P, Van de Ly A-J, Hokken-Koelega A. Interpretative difficulties with growth hormone provocative retesting in childhood-onset growth hormone deficiency. **Horm Res** 1999; 51:1-9.

- 22 Cacciari E, Tassoni p, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Massimo M, Cicognani A, Balsamo A. Pitfalls in diagnosis impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. **J Clin Endocrinol Metab** 1992; 74(6):1284-1289.
- 23 Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Balsamo A, Cassio A, Zuccini S, Colli C, Tassinari D, Tani G, Gualandi S. Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. **J Clin Endocrinol Metab** 1994; 79(6):1663-1669.
- 24 Seick D, Boguszewski. Testes de secreção de hormônio do crescimento e suas implicações no tratamento da baixa estatura. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003; 47/4:303-311.
- 25 Hintz RL. Management of disorders of size. In: **Brook D Clinical Pediatric Endocrinology**. 4th ed. London: Blackwell Science; 2001. p. 267-287.
- 26 Tillmann V, Buckler JMH, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JKH, Addison MG, Gill MS, Whatmore AJ, Clayton PE. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82(2):531-535.
- 27 Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. **J Clin Endocrinol Metab** 1994; 79(2):537-541.

- 28 Martínez AS, Domené HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar MAE, Heinrich JJ. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85(11):4168-4172.
- 29 Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hulcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silderbach. Recommendations for diagnosis and management of Turner Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:3061-3069.
- 30 Drake WM, Howwel SJ, Monson JP and Shalet SM. Optimizing GH Therapy in Adults and Children. **Endocrine Reviews** 2001; 22 (4): 425-450.
- 31 De Boer, H. & Van der Veen E. A., Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? **Journal Clinical Endocrinology and Metabolism** 1997; 82(7):2032-2036.
- 32 Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83(2):379-381.
- 33 Clayton PE, Price DA, Shalet SM. Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. **Arch Dis Child** 1987; 62:222-226.
- 34 Longobardi S, Merola B, Pivonello R, Di Rella F, Di Somma C, Colao A, Ghigo E, Camanni F, Lombardi G. Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in

- 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81(3):1244-1247.
- 35 Nicolson A., Toogood A.A., Rahim, A & Shalet S.M. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. **Clin Endocrinol** 1996; 44:311-316.
- 36 Wacharasindhu S, Cotterill AM, Camacho-Hübner, Besser GM, Savage MO. Normal growth hormone secretion in growth hormone after completion insufficient children retested. **Clin Endocrinol** 1996; 45:553-556.
- 37 Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient Patients after completion of treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1997, 82(2):353-365.
- 38 Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and diagnostic value of insuline-like growth factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82(4):1195-1201.
- 39 Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, Severi F. Growth Hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84(4):1324-1328.
- 40 Aimaretti G, Baffoni C, Bellone S, Di Vito L, Corneli G, Arvat E, Benso L, Camanni F, Ghigo E. Retesting young adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency with GH-releasing-hormone-plus-arginine test. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85(10):3693-3699.

- 41 Donaubauer J, Kiess W, Kratzsch J, Nowak T, Steinkamp H, Willgerodt H, Keller E, Study Group. Re-assessment of growth hormone secretion in young adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency. **Clin Endocrinol** 2003; 58:456-463.
- 42 Thomas M, Massa G, Maes M, Beckers D, Craen M, François I, Heinrichs C, Bourguignon J-P in collaboration with the Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology (BSGPE). Growth hormone (GH) secretion in patients with childhood-onset GH deficiency: retesting after one year of therapy and at final height. **Horm Res** 2003; 59:7-15.
- 43 Molitch ME. Editorial: Diagnosis of GH deficiency in adults-how good do criteria need to be. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87(2):473-476.

CAPÍTULO I

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESPOSTA AO HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO (GH) DOS PACIENTES TRATADOS POR NANISMO
HIPOFISÁRIO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE#**

Lissandra Pedroso da Silva, Fabiane Pienis Callegaro, Ana Gelati, Regina Helena
Elnecape.

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondência: Dra. Regina Helena Elnecape, Serviço de Endocrinologia do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre, Av. Ramiro Barcelos, 2350/Prédio 4, 4º andar; CEP 90035 –
003, Porto Alegre, Brasil. Fone/Fax: (55) (51) 21018127.

e-mail: rhe@portoweb.com.br

Título resumido: Nanismo Hipofisário no HCPA.

#a ser submetido à publicação na revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e
Metabologia.

RESUMO

Dos pacientes com nanismo hipofisário do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foram avaliadas características como sexo, deficiências hormonais, etiologias, resultados de tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear da região hipotálamo-hipofisária. Desses, 34,5% tinham deficiência hormonal idiopática. Dos pacientes com tratamento encerrado, avaliaram-se também, idade no diagnóstico, idade óssea, pico de GH no teste de estímulo e padrão da resposta ao tratamento. Conforme as deficiências hormonais, foram divididos em 3 grupos: 1) com Deficiência de GH (DGH) isolada; 2) DGH combinada a outras deficiências hormonais hipofisárias, excluindo hipogonadismo hipogonadotrófico; 3) DGH combinada, incluindo hipogonadismo hipogonadotrófico. No grupo 3, a idade óssea foi mais atrasada e o pico de GH foi menor. A partir das tomografias computadorizadas, os pacientes com exames alterados tiveram um crescimento maior, especialmente os hipogonádicos. Essa série mostrou pacientes tratados em um hospital público, com deficiência grave de GH, na sua maioria com causa definida, apesar dos métodos diagnósticos limitados.

DESCRITORES: nanismo hipofisário, hormônio do crescimento, deficiência de hormônio do crescimento, hipogonadismo hipogonadotrófico.

ABSTRACT

Of the patients with pituitary dwarfism treated at Endocrine Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), features such as gender, hormone deficiencies, etiology and results of CT and MRI of the hypothalamic-pituitary region were assessed. In 34,5% of them, idiopathic growth hormone deficiency (GHD) was diagnosed. The age at diagnosis, bone age, peak GH levels in provocative tests and response o treatment were assessed, as well, in those who had completed the treatment. According to the associated hormone deficiencies, the patients were classified in 3 groups: 1)isolated GHD; 2) GHD combined to others pituitary hormone deficiencies, excluding hypogonadism and 3) GHD combined to others pituitary hormone deficiencies including hypogonadism. In group 3, bone age was more delayed and peak GH was smaller. When CT results were analyzed, those patients with alterations grew better, especially the ones with hypogonadism. This series depicts patients treated in a public hospital, with severe GHD, mostly due to identifiable causes, despite limited diagnostic resources.

KEYWORDS pituitary dwarfism, growth hormone deficiency, hypogonadotropic hypogonadism

INTRODUÇÃO

O nanismo hipofisário é a baixa estatura causada pela secreção deficiente de hormônio do crescimento (GH). As causas de deficiência de GH (DGH) incluem defeitos estruturais de hipotálamo ou hipófise, síntese ou secreção anormal de fatores hipotalâmicos, deleções ou mutações dos genes dos fatores de transcrição da hipófise, anormalidade do receptor de GHRH, formas hereditárias de deficiência isolada de hormônio do crescimento, defeitos adquiridos na síntese e secreção de GH, como tumores em hipotálamo ou hipófise (1). A incidência de DGH idiopática pode chegar a 78% dos pacientes tratados com hormônio do crescimento (2). Desde 1986, o tratamento é realizado com hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH) (3).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), nos últimos 15 anos, representou a Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul para diagnosticar e tratar o nanismo hipofisário. Este trabalho teve como objetivo avaliar as características dos pacientes com deficiência do hormônio do crescimento atendidos no Ambulatório de Endocrinologia de um hospital de referência e descrever a população e o padrão da resposta ao tratamento com hormônio do crescimento dos pacientes oriundos de um mesmo serviço, com o mesmo protocolo de diagnóstico e tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

PACIENTES

Nesta análise retrospectiva, foram revisados 229 prontuários dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia do HCPA para o tratamento do nanismo hipofisário, entre 1988 e 2003. Desses, 70 completaram seu tratamento, 54 abandonaram-no e 105 seguem em tratamento. Foram realizados pelo menos dois testes

farmacológicos de estímulo para secreção do GH (clonidina, insulina, glucagon, levodopa) para se obter o diagnóstico de DGH (pico <10ng/ml) e exame de imagem da região hipotálamo-hipofisária, tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética nuclear (RMN). Nos pacientes com outra deficiência hormonal hipotálamo-hipofisária ou alterações nos exames radiológicos, foi realizado apenas um teste de estímulo para secreção de GH. A dose de rhGH semanal empregada foi de 12 a 15 UI/m² (4 a 5 mg/m²), dividida em 6 aplicações. O tratamento foi encerrado quando os pacientes atingiam sua altura quase-final (velocidade de crescimento menor que 2,5 cm/ano, idade óssea maior que 16 anos para meninos e 14 anos para meninas). Para o acompanhamento pondero-estatural dos pacientes, foram utilizadas as curvas de crescimento do *National Center of Health Statistics*, e a idade óssea foi determinada conforme *Greulich and Pyle*. A altura-alvo foi assim calculada: (altura do pai + altura da mãe + 13cm)/2 ± 7,5cm para meninos e (altura da mãe + altura do pai -13cm)/2 ± 6,0cm para meninas (4).

MÉTODOS

Foram avaliados sexo, diagnóstico (DGH isolada ou combinada a outras deficiências hormonais – TSH, ACTH, LH, FSH, PRL e diabetes insipidus), etiologia, TC e/ou RMN da região hipotálamo-hipofisária.

Dos pacientes egressos do programa de tratamento para o nanismo hipofisário, além dessas características, também foram avaliadas a idade no diagnóstico, os escores Z (número de desvios-padrão distantes da média) da idade óssea, das alturas inicial, final e alvo e o crescimento relativo (escore Z da altura final – escore Z da altura inicial), o crescimento relativo por tempo de tratamento e o pico de GH nos testes de estímulo. Os

pacientes foram divididos em 3 grupos, conforme as deficiências hormonais: 1) DGH isolada (DGH_i); 2) DGH combinada a outras deficiências hormonais, excluindo hipogonadismo hipogonadotrófico (DGH_c) e 3) DGH combinada a outras deficiências hormonais, incluindo hipogonadismo hipogonadotrófico (DGH_{chh}).

Inicialmente, o único exame de imagem disponível era a TC; alguns pacientes realizaram, além desse, RMN. Mais recentemente, os pacientes têm realizado somente RMN. Os exames de imagem foram classificados como normais ou alterados. Estes ocorrem quando há tumores, defeitos de linha média, hipoplasia hipofisária, agenesia, hipoplasia ou interrupção de haste, sela vazia e neuro-hipófise ectópica. Os pacientes também foram analisados a partir dos resultados dos exames de TC, divididos em 2 grupos: 1) com exames normais e 2) com exames alterados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados os testes ANOVA e Comparações Múltiplas de Tukey para a análise das variáveis idade no diagnóstico e idade óssea, e os de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para as demais variáveis entre os grupos. Para a correlação entre as variáveis, foram empregados o coeficiente de Spearman e χ^2 . Os resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão (DP), mediana e percentis 25-75 ou valores indicados. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Dos 229 pacientes (159 do sexo masculino, 69,4 %), 103 tinham DGH isolada; dessas, 51 idiopática. Cento e vinte e seis pacientes tinham DGH e outras deficiências hormonais combinadas, 27 das quais eram idiopática (tabela 1). Dez pacientes tinham diabetes insipidus associado. As causas de DGH isolada e combinada adquiridas estão descritas na tabela 2.

Quarenta e três pacientes possuem ambos os exames de imagem; 151 somente TC e 29, somente RM (tabelas 3 e 4). Não foram considerados os exames para controle de alterações prévias, como pós-cirurgia para ressecção de neoplasias ou controle de recidiva tumoral. Seis pacientes pós-radioterapia profilática para Leucemia linfocítica aguda não tinham exame de imagem.

Dos 70 pacientes que encerraram o tratamento (51 do sexo masculino, 72,8%), 27 apresentavam DGH isolada, dessas, 21 idiopática. Quarenta e três pacientes apresentavam deficiências hormonais hipotálamo-hipofisárias combinadas à DGH, das quais 17 eram idiopática (tabela 5). Três pacientes tinham diabetes insipidus concomitante. Os achados de TC foram os seguintes: 39 com exames normais, 11 com hipoplasia hipofisária, 9 com sela vazia, 8 com lesão tumoral, 1 com hipoplasia hipofisária e agenesia de haste. Em relação às RM, os achados foram 17 com exames normais, 12 com hipoplasia hipofisária, 12 com neuro-hipófise ectópica, 2 com interrupção de haste, 7 com outras alterações de haste (estiramento, hipoplasia ou agenesia) e 1 com lesão tumoral.

Entre os grupos DGH_i, DGH_c e DGH_{chh}, o pico de GH foi significativamente menor no grupo DGH_{chh} se comparado aos pacientes DGH_i (p=0,008) (figura 1). A

idade óssea foi significativamente mais atrasada nos grupos DGHc e DGHchh que no grupo DGHi ($p=0,024$ e $p<0,001$, respectivamente). Não houve diferença nos escores Z das alturas inicial, final e alvo, na idade no diagnóstico, no tempo de tratamento, no crescimento relativo e no crescimento pelo tempo de tratamento (tabela 6).

Ao se analisarem os pacientes e os resultados de TC (tabela 7), nota-se que aqueles com exames alterados tiveram o crescimento relativo e o crescimento relativo por tempo de tratamento significativamente maiores ($p=0,009$ e $p=0,027$, respectivamente) (figura 2 e 3). O pico de GH foi significativamente menor nesses pacientes ($p=0,02$). Cabe ressaltar que um número maior de TC alterada foi encontrado nos pacientes com DGHchh em relação àqueles com DGHi ($p=0,019$). Os escores Z das alturas inicial, final e alvo, a idade no diagnóstico, a idade óssea e o tempo de tratamento não foram diferentes entre os pacientes com TC normal ou alterada.

O pico de GH correlacionou-se negativamente com o tempo de tratamento e crescimento relativo ($r_s=-0,353$, $p=0,004$ e $r_s=-0,283$, $p=0,021$, respectivamente).

DISCUSSÃO

Este trabalho avaliou um grupo especial, que envolve pacientes de um hospital público, os quais recebem tratamento com hormônio de crescimento por um programa da Secretaria do Governo Estadual. Nesse tipo de grupo, visa-se a tratar o menor número possível de pacientes não-deficientes de GH.

Nesta série, apenas 34,5% apresentam DGH idiopática, enquanto que na literatura essa proporção poucas vezes é inferior a 50% (5-8).

O único recurso disponível para o diagnóstico etiológico da deficiência de GH foi o exame de imagem, primeiramente a TC, cuja resolução para região hipotálamo-hipofisária é inferior a RM (9). A introdução da RM na avaliação dos pacientes esclareceu alguns dos diagnósticos tidos como deficiência idiopática, por detectar alterações não encontradas nas TC prévias.

Nenhum estudo genético foi realizado, o que teria auxiliado a identificar a causa de DGH, embora algumas dessas alterações genéticas sejam acompanhadas de alterações de imagem (10,11).

Nessa série, embora os pacientes com hipogonadismo tivessem altura inicial menor, altura alvo e um crescimento relativo maiores que os demais, isso não foi estatisticamente significativo. O fator deficiência de gonadotrofinas, isoladamente, não se associou a melhor crescimento, como mostrado nos pacientes com DGH idiopática por Hibi, 1989 (12). Entretanto, quando os pacientes com hipogonadismo tinham TC alterada da região hipotálamo-hipofisária, a resposta ao tratamento foi melhor, representada por um maior crescimento relativo (*catch-up growth*). Esse resultado pode se dever ao fato de que os pacientes hipogonádicos com TC alterada, também apresentavam deficiência de GH mais grave e tinham idade óssea mais atrasada. Além disso, maior número deles apresentava DGH congênita, já que apenas 7 de 21 pacientes tinham lesões adquiridas, como tumor cerebral. A menor exposição a esteróides sexuais pode ter favorecido o crescimento (13).

Os trabalhos que relacionam alterações de imagem em DGH utilizam RM (13-15). Mesmo não sendo comparáveis os métodos de imagem, Contant *et al.*(13) descreveu em pacientes com DGH idiopática, maior número de exames de imagem alterados, maior

crescimento e deficiência de GH mais grave em pacientes com múltiplas deficiências, incluindo o hipogonadismo.

Os resultados deste levantamento refletem um rigor diagnóstico obtido através dos métodos disponíveis, que pareceram adequados em diminuir a chance de se tratarem pacientes não-deficientes.

Tabela 1 Deficiências hormonais encontradas nos pacientes com nanismo hipofisário.

| Deficiências hormonais associadas | Número de pacientes |
|--|----------------------------|
| GH | 103 |
| GH + TSH | 35 |
| GH + FSH + LH | 6 |
| GH + TSH + ACTH | 23 |
| GH + TSH + ACTH + PRL | 1 |
| GH + TSH + FSH + LH | 21 |
| GH + FSH + LH + ACTH | 2 |
| GH + TSH + FSH + LH + ACTH | 38 |

Tabela 2. Causas de DGH isolada e combinada adquiridas.

| Causas | Número de pacientes |
|--|----------------------------|
| Neoplasias e irradiação de sistema nervoso central | |
| Craniofaringiomas | 16 |
| Meduloblastomas | 10 |
| Astrocitoma | 1 |
| Glioma anaplásico | 1 |
| Retinoblastoma | 2 |
| Linfoma de Burkitt | 1 |
| Tumor de tronco cerebral | 1 |
| Mucocele de sela túrcica | 1 |
| Profilática para leucemia | 3 |
| Defeito de linha média | |
| Displasia septo-óptica | 4 |
| Agenesia de corpo caloso | 2 |
| Fenda palatina | 4 |
| Trauma crânio-encefálico | 2 |

Tabela 3. Resultados da tomografia computadorizada de região hipotálamo-hipofisária.

| | Achados |
|---|----------------|
| Exame normal | 81 |
| Hipoplasia hipofisária | 41 |
| Lesão tumoral | 31 |
| Sela vazia | 26 |
| Alterações de haste hipofisária | |
| Interrupção | 6 |
| Agenesia | 3 |
| Hipoplasia | 3 |
| Espessamento | 1 |
| Agenesia de septo-pelúcido | 3 |
| Agenesia de corpo caloso | 3 |
| Hidrocefalia | 1 |
| Outras alterações: hipodensidade hipofisária, assimetria ou aumento de ventrículos | 4 |

Tabela 4. Resultados da ressonância magnética nuclear de região hipotálamo-hipofisária.

| | Achados |
|---------------------------------|----------------|
| Exame normal | 33 |
| Hipoplasia hipofisária | 24 |
| Neuro-hipófise ectópica | 20 |
| Lesão tumoral | 2 |
| Sela vazia | 1 |
| Alterações de haste hipofisária | |
| Interrupção | 12 |
| Agenesia | 4 |
| Hipoplasia | 2 |
| Espessamento | 1 |

Tabela 5. Deficiências hormonais encontradas nos 70 pacientes com tratamento encerrado.

| Deficiências hormonais associadas | Número de pacientes |
|--|----------------------------|
| GH | 27 |
| GH + TSH | 6 |
| GH + TSH + ACTH | 3 |
| GH + TSH + FSH + LH | 7 |
| GH + FSH + LH + ACTH | 2 |
| GH + TSH + FSH + LH + ACTH | 25 |

Tabela 6. Características dos 70 pacientes com tratamento encerrado conforme as deficiências hormonais apresentadas.

| | DGH isolada | DGH combinada | DGH combinada hipogonadismo |
|---|---|--------------------------------|---------------------------------------|
| Número de pacientes | 27 | 9 | 34 |
| TC normal/alterada | 22/4 * | 5/4 | 12/21 * |
| Z altura inicial | -3,35 (-4,53 - -2,67) | -3,70 (-4,67 - -3,35) | -4,19 (-5,60 - -2,96) |
| Z altura final | -1,86 (-2,56 - -1,37) | -2,24 (-2,81 - -0,74) | -2,18 (-3,09 - -0,93) |
| Z altura alvo | -0,94 (-1,27 - -0,66) | -1,49 (-2,20 - -0,62) | -0,70 (-1,24 - -0,20) |
| Idade inicial (anos) | 11,98 ± 3,04 (4,00 - 16,70) | 12,72 ± 3,78 (7,80 - 20,40) | 13,56 ± 5,35 (6,20 - 32,85) |
| Tempo de tratamento (anos) | 3,90 (2,70 - 7,20) | 5,10 (3,80 - 6,70) | 6,55 (4,40 - 8,30) |
| Z idade óssea no diagnóstico | -2,90 * ⁺ (-4,34 - -1,86) | -6,54 * (-9,25 - -2,58) | -6,56 ⁺ (-7,70 - -4,59) |
| Crescimento relativo (Z altura final - Z altura inicial) | 1,38 (0,88 - 2,27) | 1,76 (1,09 - 3,76) | 2,28 (1,33 - 2,99) |
| Crescimento relativo por tempo de tratamento | 0,32 (0,10 - 0,46) | 0,39 (0,27 - 0,74) | 0,29 (0,19 - 0,79) |

Valores expressos em mediana (percentil 25 - percentil 75), média ± desvio padrão (mínimo - máximo), * p<0,05 e ⁺ p<0,001

Tabela 7. Características dos 68 pacientes com tratamento encerrado conforme os resultados da TC.

| | TC NORMAL | TC ALTERADA |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| Número de pacientes | 39 | 29 |
| Z altura inicial | -3,36 (-4,53 - -3,06) | -4,43 (-5,60 - -2,83) |
| Z altura final | -2,26 (-2,82 - -1,37) | -2,07 (-3,05 - -0,72) |
| Z altura alvo | -0,94 (-1,53 - -0,58) | -0,66 (-1,42 - -0,20) |
| Idade inicial (anos) | 12,10 ± 3,77 (4,00 - 20,90) | 13,8 ± 5,12 (6,20 - 32,85) |
| Tempo de tratamento (anos) | 4,68 (3,00 - 8,10) | 5,20 (4,40 - 6,80) |
| Z idade óssea no diagnóstico | -4,13 (-6,61 - -2,52) | -5,17 (-7,96 - -3,01) |
| Pico de GH no teste de estímulo farmacológico (ng/ml) | 3,50 * (1,50 - 5,80) | 1,30 * (0,87 - 3,50) |

Valores expressos em mediana (percentil 25 - percentil 75), média ± desvio padrão (mínimo - máximo), * p<0,05.

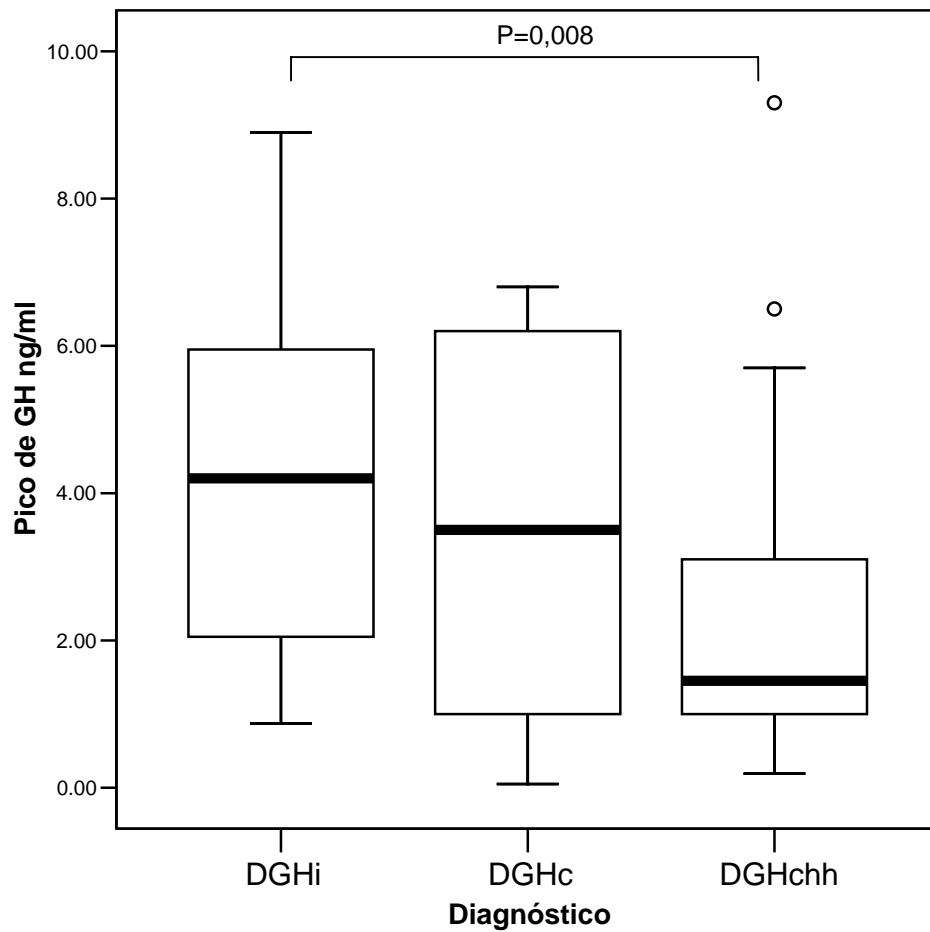


Figura 1. Pico de GH (ng/ml) no teste de estímulo dos 70 pacientes com tratamento encerrado, conforme as deficiências hormonais apresentadas. A linha horizontal representa a mediana dos picos de GH; os limites das caixas, os percentis 25 e 75, e as hastes, o intervalo entre os percentis 5 e 95. DGHi – DGH isolada, DGHc – DGH combinada com outras deficiências hormonais, exceto hipogonadismo hipogonadotrófico, DGHchh - DGH combinada com outras deficiências hormonais, incluindo hipogonadismo hipogonadotrófico.

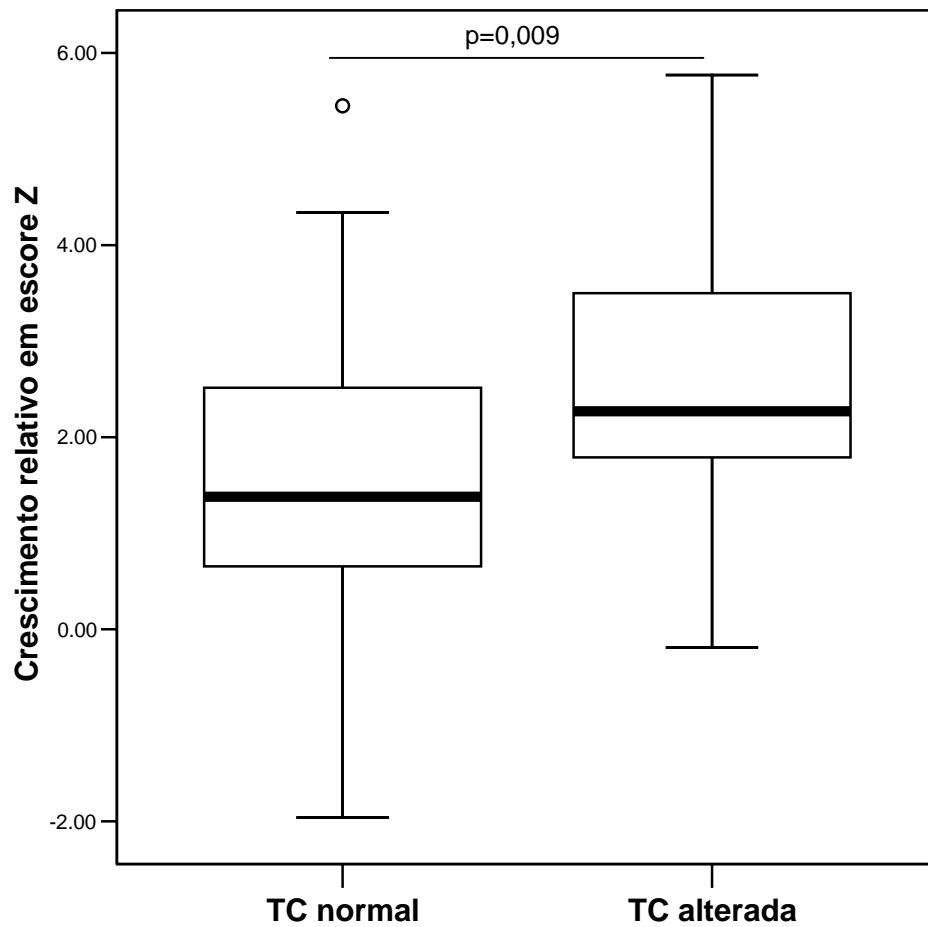


Figura 2. Crescimento relativo (Z da altura final – Z da altura inicial) dos 70 pacientes com tratamento encerrado considerando os resultados de tomografia computadorizada de região hipotálamo-hipofisária. A linha horizontal representa a mediana do crescimento relativo em escore Z ; os limites das caixas, os percentis 25 e 75, e as hastes o intervalo entre os percentis 5 e 95.

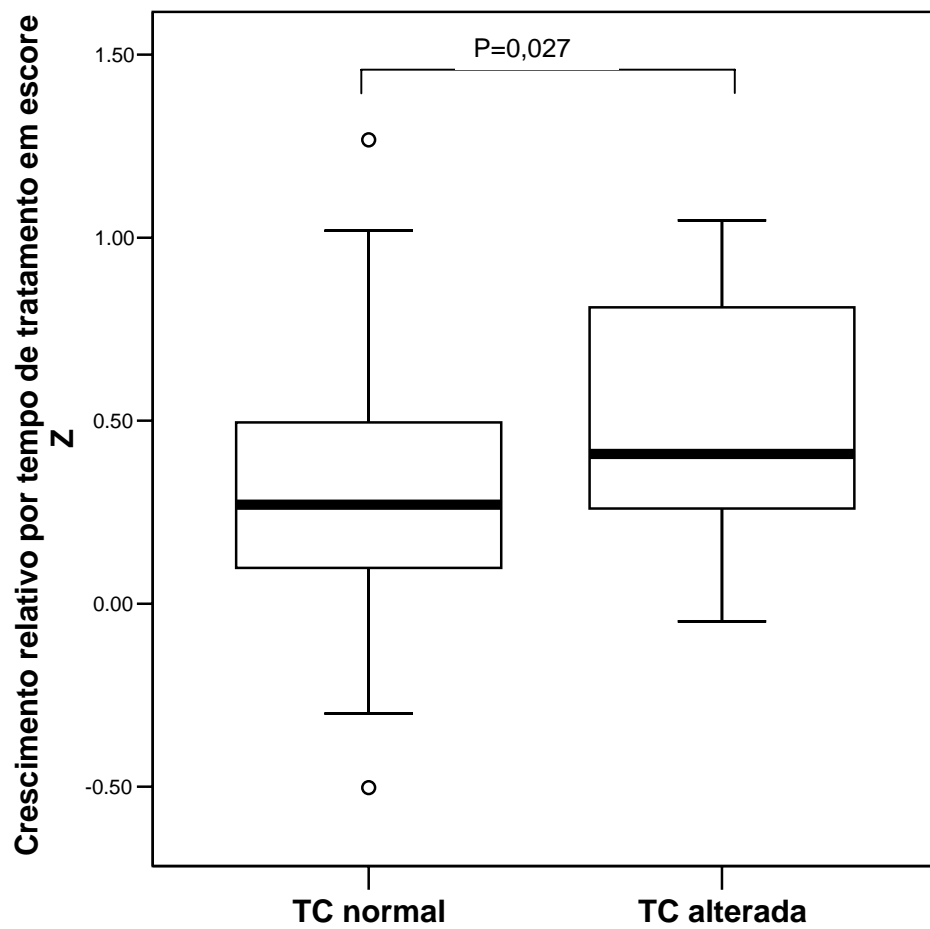


Figura 3. Crescimento relativo por tempo de tratamento dos 70 pacientes com tratamento encerrado, considerando os resultados de tomografia computadorizada de região hipotálamo-hipofisária. . A linha horizontal representa a mediana do crescimento relativo por tempo de tratamento em escore Z; os limites das caixas, os percentis 25 e 75, e as hastes o intervalo entre os percentis 5 e 95.

REFERÊNCIAS

1. Rosenfeld RG. Editorial: is growth hormone deficiency a viable diagnosis? **J Clin Endocrinol Metab** **1997**; 82(2):349-351.
2. Reiter OE and Rosenfeld GR. Normal and Aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR. **Williams Textbook of Endocrinology**. 9th ed. Philadelphia: Saunders Company; **2003**. p 11003-1114.
3. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier DS, Hasegawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, Preece MA, Ranke MB, Reiter EO, Rogol AD, Underwood LE, Werther GA. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth deficiency revisited. **J Clin Endocrinol Metab** **1995**; 80(5):1532-1540.
4. Hintz RL. Management of disorders of size. In: **Brook D Clinical Pediatric Endocrinology**. 4th ed. London: Blackwell Science; **2001**. p. 267-287.
5. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient Patients after completion of treatment. **J Clin Endocrinol Metab** **1997**, 82(2):353-365.
6. Carel J-C, Ecosse E Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, Bastié-Sigeac I, Chaussain J-L, Coste J. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. **BMJ**, **2002**; 325:1-7.

7. Blethen SL, Compton P, Lippe BM, Rosenfeld RG, August GP, Johanson A. Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** **1993**; 76:574-579.
8. Blenthen S, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi, Johanson A, on Behalf of the Genentech Growth Study Group. Adult height in growth hormone (GH)-deficiency children treated with biosynthetic GH. **J Clin Endocrinol Metab** **1997**; 82(2):418-420.
9. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. **J Clin Endocrinol Metab** **2000**; 85(11):3990-3993.
10. Osorio MGF, Marui S, Jorge AAL, Latronico AC, Lo LSS, Leite CC, Estefan V, Mendonça BB, Arnhold IJP. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. **J Clin Endocrinol Metab** **2002**; 87(11):5076-5084.
11. Procter AM, Phillips III JA, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. **Hum Genet** **1998**; 103:255-272.
12. Hibi I, Tanaka T, Tanae A, Kagawa J, Hashimoto N, Yoshizawa A, Shizume K. The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final height in growth hormone (GH)-treated GH-deficient children. **J Clin Endocrinol Metab** **1989**; 69:221-226.
13. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Liosel D, Limal J-M. 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 Metab** 2001. 86:4649-4654.
14. Maghnie M, Salati S, Bianchi S, Rallo M, Tinelli C, Autelli S, Aimaretti G, Ghigo E. Relationship between the morphological evaluation of the pituitary and the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone plus Arginine in children and Adults **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86(4):1574-1579.
15. Triulzi F, Scotti G, Di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamigli M, Chiumelo G. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. **Pediatrics** 1994; 93(3):409-416.

CAPÍTULO II

RETESTING PATIENTS TREATED FOR PITUITARY DWARFISM DUE TO
IDIOPATHIC ISOLATED GROWTH HORMONE DEFICIENCY#

Lissandra Pedroso da Silva, Regina Helena Elnecave

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondence: Regina Helena Elnecave, MID, PhD
Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Av. Ramiro Barcelos, 2350/Prédio 4, 4º andar
CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil
Phone/Fax: (55) (51) 21018127.
e-mail: rhe@portoweb.com.br

a ser submetida à publicação na revista Clinical Endocrinology.

ABSTRACT

OBJECTIVES Traditionally, patients with pituitary dwarfism were treated with Growth Hormone (GH) until the completion of linear growth. However, as knowledge of the symptoms of growth hormone deficiency (GHD) in the adult has improved, these patients should now be re-evaluated to determine if treatment for hormonal deficiency with GH should be continued. The aim of this study was to reassess patients who completed treatment for pituitary dwarfism due to idiopathic isolated GHD, who had normal CT scan of the hypothalamic-pituitary region.

DESIGN Twenty patients (15 M, 5 F) diagnosed as having pituitary dwarfism based on both, clonidine and insulin tests when between 3 and 16.85 years old, were retested for GH secretion with clonidine on completion of the treatment at ages between 15 and 25 years. The tests were performed at least one month after discontinuing the use of recombinant human GH (rhGH).

MEASUREMENTS Patients were classified into two groups according to retesting results: GH deficient (peak GH <5ng/ml) and non-deficient. Ages at diagnosis and at the end of treatment, initial, final and target heights, bone age, “growth gap” at diagnosis, relative growth with treatment, the hypothalamic-pituitary MRI findings and serum IGF-I levels were compared between the groups.

RESULTS Out of the 20 patients, 4 had peak GH greater than 5ng/ml, that is, non-deficient. Initial diagnostic peak GH levels were greater (clonidine, $p=0.001$; insulin, $p=0.06$) in the patients with normal retests. There were no statistically significant differences in initial, final and target heights, in relative growth and MRI findings between the groups, although the latter was normal in all non-deficient patients. IGF-I levels were normal in 5 of 16 deficient and in 3 of non-deficient patients.

CONCLUSION All patients with normal retests had a prior diagnosis of partial GH deficiency (peak GH: 5-10ng/ml) and normal MRI. The inclusion of hypothalamic-pituitary MRI in the initial diagnostic assessment and a review of the cut-off point of the GH-provocative tests are suggested as means for improving the initial diagnosis of GHD in short children.

Abbreviations: rhGH, recombinant human growth hormone; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; NCHS, *National Center of Health Statistics Growth Charts*.

Keywords: idiopathic growth hormone deficiency, retesting.

INTRODUCTION

Pituitary dwarfism is defined as short stature caused by growth hormone deficiency (GHD), treated since 1950s with growth hormone (GH) replacement (Shalet *et al.*, 1998). Traditionally, treatment was stopped when linear growth ceased. With growing knowledge of the syndrome of adult GHD (De Boer & Van der Veen, 1997; Drake *et al.*, 2001; American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force, 2003), continuing GH replacement after growth completion is currently considered (Monson JP & Hindmarsh, 2000; Drake *et al.*, 2001). GH-provocative tests done after growth cessation (retest) have disclosed a high percentage (25-88%) of non-deficient subjects among those previously identified as GH-deficient (Cacciari *et al.*, 1992; Clayton *et al.*, 1994; Cacciari *et al.*, 1994; Longobardi *et al.*, 1996; Nicolson *et al.*, 1996; Wacharasindhu, 1996; Tauber *et al.*, 1997; De Boer *et al.*, 1997; Jull, *et al.*, 1997; Maghnie *et al.*, 1999; Aimaretti *et al.*, 2000; Donaubauer *et al.*, 2003; Thomas *et al.*, 2003).

The aim of this study was to retest patients previously diagnosed as having and treated for pituitary dwarfism due to idiopathic isolated GHD at the Endocrine Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), in order to confirm the diagnosis made in childhood and to assess the features that could predict retesting results.

MATERIALS AND METHODS

PATIENTS

Of a population of 229 patients followed at the Endocrine Clinic of HCPA for the treatment of pituitary dwarfism between 1988 and 2003, 51 were diagnosed as having idiopathic isolated GHD, defined by the absence of hypothalamic-pituitary changes on CT, and/or of history of head trauma, surgery or irradiation. Of these, 21 patients had stopped GH-treatment when reaching near-final height (growth velocity < 2.5 cm/year and bone age > 16 years in males and 14 years in females). Twenty patients (15 male) aged 15-25 years and with complete sexual maturation agreed to being retested, according to an informed consent approved by the Ethics Committee on Research of HCPA. Retesting was performed 1 month up to 8 years after the termination of recombinant human Growth Hormone (rhGH) treatment.

METHODS

The diagnosis of pituitary dwarfism had been established based on auxologic criteria (stature below 3 standard-deviations – SD - and growth velocity below the 25th percentile for age and gender, according to the NCHS Growth Charts), delayed bone age (\leq -2 SD according to the Greulich and Pyle Atlas), absence of other disorders that could impair growth, normal karyotype in girls and GH peak levels <10 ng/ml on 2 provocative tests (clonidine and insulin). Patients with peak GH <5ng/ml were considered as severely GH-deficient and those with levels between 5-10 ng/ml, as having partial GH-deficiency. In six of the 20 patients, pre-pubertal when diagnosed, priming with sex steroids was done prior to the GH-provocative tests (Marin *et al*, 1994). The rhGH dose prescribed

was 12 to 15 IU/m²/week (4 to 5 mg/m²/week) administered in six days. Treatment lasted for 1.32 to 14.2 years (4.89 ± 3.42).

In 18 patients, a new GH-provocative test was done with clonidine (0.15mg PO, samples drawn at 0', 30', 60', 90' and 120'), and in two retested before the study, with insulin, since they refused to be retested again. IGF-I was measured and MRI of the hypothalamic-pituitary region was done in all patients. On retesting, peak-GH ≥ 5 ng/ml was considered normal (*Growth Hormone Research Society*, 1998); IGF-I levels were compared to the commercial kit age and gender references. Reassessment of other pituitary hormone deficiencies was also done (T4, TSH, ACTH, cortisol) . The Z-scores (number of SD distant from the mean) of the initial, final and target heights and of the bone age, were determined. Patients were classified as GH-deficient or non-deficient according to the retesting results. The differences between groups, of heights and bone age Z scores, ages at diagnosis and at the end of treatment, length of treatment, Z-final height minus Z-initial height – representing relative growth during treatment, relative growth/length of treatment and target height: (mid-parental height+ 6.5 cm) ± 7.5 cm for males; (mid-parental height - 6.5 cm) ± 6.0 cm for females (Hintz, 2003) were assessed. The difference between Z-target height and Z-initial height (“growth gap”) was also determined and compared between the groups, as were the MRI findings and the IGF-I serum levels.

MRI AND HORMONE MEASUREMENTS

MRI exams were done by the same examiner on a Phillips Gyroscan NT 0,5 Tesla and Picker Polaris 1.0 equipment, with gadolinium as contrast. The images were classified as normal or with pituitary changes.

GH was measured by Chemo luminescent – immunometric using DPC Immulite 2000, Llanberis, Gwynedd, United Kingdom, with intra-assay CV 6.31%.

IGF-I was measured by Active IGF-I IRMA, DSL, Webster, USA, with intra-assay CV 11.55% and inter-assay CV 3.4%.

STATISTICAL ANALYSIS

For the comparison of variables between groups, either the Student's t test or the Mann-Whitney test was used; the Spearman coefficient was used for correlation between variables. The results are expressed as means \pm standard deviations (SD), medians and 25-75 percentiles or indicated values. P values < 0.05 were considered significant.

RESULTS

Of the 20 patients, only 4 (20%, 2 males) had normal retests. Two patients had been previously retested with insulin – 1 male, deficient, 0.7ng/ml and 1 female, non-deficient, 28.5ng/ml. Three of the patients non-deficient on retesting, can be classified as having partial GH deficiency according to the two initial diagnostic tests and one, on the clonidine test. Of the 16 deficient patients on retesting, only 2 had partial GHD on the clonidine test at the diagnostic evaluation. Upon retesting, 12 would be classified as having severe GHD, using the cut-off point of $\text{GH} < 3\text{ng/ml}$ (*Growth Hormone Research Society*, 1998).

Comparing the groups of deficient and non-deficient patients, there were no significant differences in relative growth, relative growth/length of treatment (figure 1). Target, initial and final heights, age at diagnosis, bone age and “growth gap” were not different between the groups, as well (table 1).

Peak GH values on diagnostic testing, both with clonidine and insulin, were significantly smaller in patients who retested deficient compared to those who retested normal ($p=0.001$ and $p=0.006$, respectively), (table 2 and figure 2). IGF-I levels were normal in 5 of the 16 deficient patients and in 3 of the 4 non-deficient ones.

Regarding MRI findings, 10 GHD patients displayed the following changes, either singly or in combination: ectopic neuro-hypophysis, pituitary hypoplasia, stalk interruption, hypoplasia, agenesis or stretching. In 10 patients, 6 of whom were deficient (37.5%) and 4, non-deficient (100%), MRI was normal, but this difference was not significant.

DISCUSSION

The number and proportion (4 and 20%) of patients treated for pituitary dwarfism with normal GH retesting is among the smallest reported (De Boer & Van der Veen, 1997; Shalet *et al.*, 1998). Reassessing these 4 cases, vertebral abnormalities were found in 2, (late spondiloepiphyseal dysplasia in one and severe scoliosis with surgery at the age of 8 years in the other) and constitutional delay of growth and puberty in one. The fourth patient had no apparent cause for short stature or GHD and had diagnostic peak GH of 4ng/ml with insulin and 8.7ng/ml with clonidine. If the same retesting cut-off peak GH levels (5ng/ml) were used at diagnostic testing, only the latter patient would have been included in this GHD treatment program. Despite the small number of non-deficient patients, the disclosure that at diagnosis they all had partial GHD is highly relevant in the debate of the cut-off point of diagnostic tests. Priming with sex-steroids was routinely done prior to GH testing in pre-pubertal patients in this sample, so this confounding factor was not present (Marin, 1994). Carel *et al*, 2002, suggested that peak GH levels less than 2-4 μ g/l (2-4ng/ml) should be adopted for the diagnosis of idiopathic isolated GHD. If using this recommendation in this series, only two additional patients would be considered non-deficient, the same ones previously described, classified as having partial GHD. This “transient GHD” for patients who normalize GH secretion, may be due to misdiagnosis, poor reproducibility of the diagnostic tests, the difference of normal peak GH levels in children and adults (Van den broeck, 1999) or to the arbitrarily increased peak GH diagnostic levels after greater rhGH availability (Rosenfeld, 1997).

Variables such as initial, final or target heights, age at diagnosis and relative growth did not distinguish deficient from non-deficient patients. A careful clinical evaluation may exclude skeletal abnormalities causing short stature and constitutional delay of growth and puberty, commonly mistaken for idiopathic isolated GHD (Carel *et al.*, 2002).

In 5 patients GH-deficient on retesting, the IGF-I levels were normal; they all had abnormal MRI, suggesting that the GHD was real (Maghnie *et al.*, 1999). According to Shalet *et al.*, 1998, IGF-I has positive predictive value at levels below normal for age and sex, but the serum IGF-1 concentration does not correlate perfectly with GH status.

Clonidine, the drug used for retesting is not indicated for the diagnosis of GHD in adults, rather, insulin is recommended (Shalet *et al.*, 1998; *Growth Hormone Research Society*, 1998; Monson & Hindmarsh, 2000), but most patients in this series were adolescents or young adults (15 of them, younger than 21 years). The diagnosis of GHD in the transition period is still arbitrary and there is no consensus regarding test thresholds or what provocative test should be indicated (Shalet *et al.*, 1998; Drake *et al.*, 2001; American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force, 2003). The test with clonidine was considered for the present study because all patients had been tested with it at the time of the diagnosis. On the other hand, some studies on retesting have used several combinations of GH provocative drugs, different at the diagnosis and retesting, even within the same group of patients (Nicolson, 1996; Longobardi, 1996; Tauber, 1997; Thomas, 2003).

The age difference found is probably due to the presence of the three oldest patients (all aged 24 years), in the GHD group, suggesting that, perhaps, clonidine may

not have stimulated GH secretion in these patients. It is worth mentioning that they all had abnormal MRI findings and in 2, IGF-I was low.

The evaluation of MRI results was not stratified due to the low number of non-deficient patients. Again, importantly, MRI results were normal in these patients. These findings are similar to those of Maghnie *et al.*, 1999.

This study reassessed patients diagnosed with pituitary dwarfism due to idiopathic isolated GHD, treated in a public hospital with rhGH supplied by the Office of Health of the State of Rio Grande do Sul, Brazil. Of notice, only 22,2% of patients treated during the study period had idiopathic isolated DGH, while in the reported series, such patients comprise 50% or more of the total of treated patients (Tauber, 1997; Shalet, 1998 e Carel *et al.*, 2002). Patient selection was stringent, envisioning the diagnosis of GHD. In order to improve diagnostic accuracy, the inclusion of MRI of the hypothalamic-pituitary region and lowering of peak GH values in provocative tests are suggested. To determine which patients deserve/need continuing rhGH replacement, another provocative test will be necessary; besides, other parameters of adult GHD must be confirmed.

Table 1. Characteristics of patients retested.

| | Deficient | Non-deficient |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Z initial height | -3.30 (-3.73 - -2.94) | -3.75 (-4.78 - -2.61) |
| Z final height | -1.99 (-2.89 - -1.51) | -2.76 (-4.35 - -1.71) |
| Z target height | -0.66 (-1.4 - -0.47) | -1.36 (-2.03 - -1.18) |
| Initial age (years) | 11.86 ± 3.74 (3.00 - 16.85) | 13.05 ± 1.38 (11.20 - 14.30) |
| Final age (years) | 17.24 ± 1.12 (15.50 - 19.70) | 16.25 ± 1.60 (14.50 - 18.10) |
| Treatment length (years) | 5.32 ± 3.69 (1.35 - 14.20) | 3.17 ± 1.18 (1.50 - 4.20) |
| Age at retesting (years) | 20.21 ± 3.04 * (16.00 - 25.00) | 16.73 ± 1.73 * (15.00 - 19.00) |
| Z bone age at the diagnosis | -2.96 (-4.23 - -2.12) | -2.99 (-4.95 - 0.17) |
| Relative growth (Z final height – Z initial height) | 1.30 (0.90 - 2.43) | 0.18 (-0.31 - 2.45) |
| Relative growth/ length of treatment (Z final height – Z initial height/year) | 0.30 (0.10 - 0.48) | 0.05 (-0.21 - 0.58) |
| “Growth gap” (Z target height – Z initial height) | 2.76 ± 1.31 (0.81 - 6.89) | 2.19 ± 1.12 (1.03 - 3.62) |

Values expressed as median (25 – 75 percentiles), mean ± SD (min – max), * p<0,05.

Table 2. Peak GH and IGF-I levels

| Test | Deficient | Non-deficient |
|--|----------------------------|-----------------------------|
| Peak GH-(clonidine - diagnosis) (ng/ml) | 2.80 * (1.80 – 4.30) | 8.45 * (6.50 – 8.67) |
| Peak GH-(insulin - diagnosis) (ng/ml) | 2.00 * (1.20 – 4.10) | 5.85 * (4.42 – 8.17) |
| Peak GH- (clonidine - retest) (ng/ml) | 0,90 (0,42 – 3,40) | 20.70 (12.00 – 30.20) |
| IGF-I (retest) (ng/ml) | 202.00 (90.10 – 332.20) | 283.90 (203.10 – 582.40) |

Values expressed as median (25 - 75 percentiles), mean \pm SD (min – max), * p<0,05.

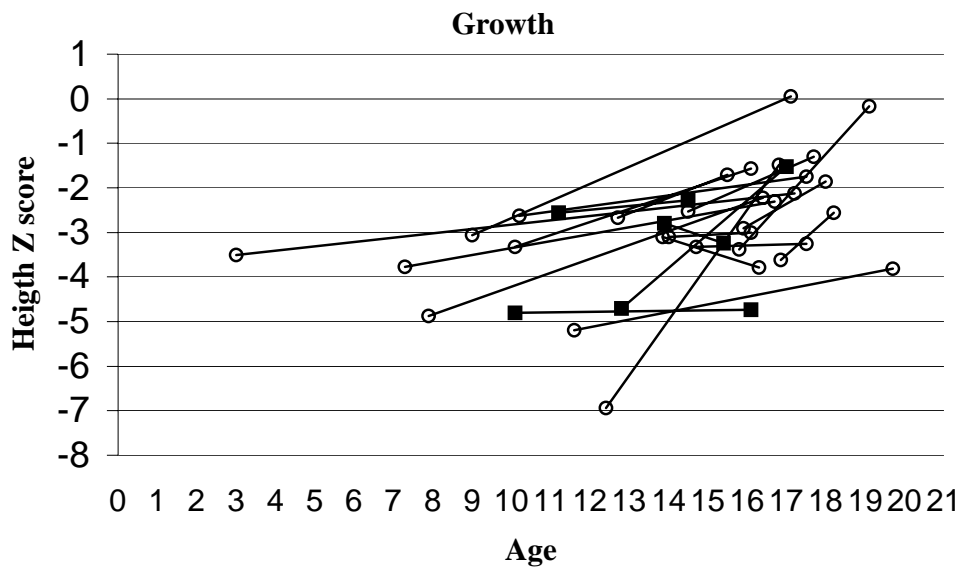


Figure 1. Growth of patients during treatment expressed as height Z scores. ○ Deficient, ■ Non-deficient.

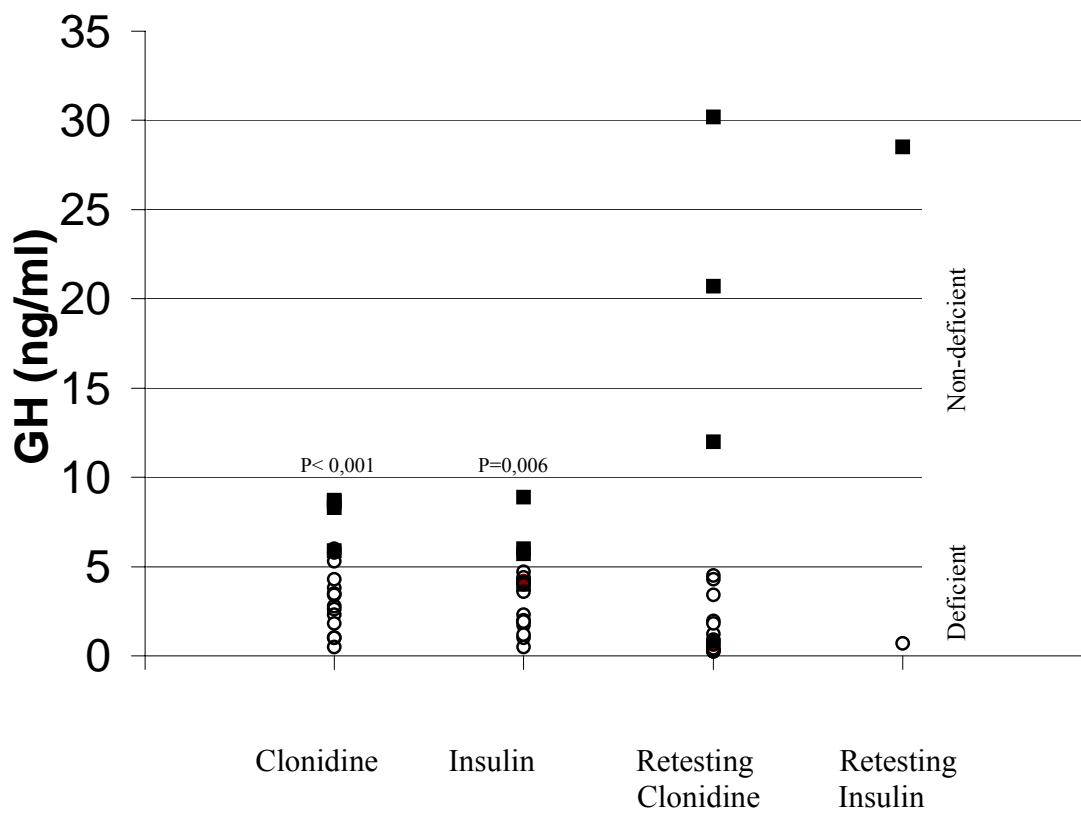


Figure 2. Peak GH at diagnostic tests and retesting. ○ Deficient, ■ Não-deficient.

REFERENCES

- American Association of Clinical Endocrinologists Growth hormone Task Force (2003) Medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. **Endocrine Practice**, **9**, 65-76.
- Aimaretti G., Baffoni C., Bellone S., Di Vito L., Corneli G., Arvat E., Benso L., Camanni F. & Ghigo E. (2000) Retesting young adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency with GH-releasing-hormone-plus-arginine test. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; **85**(10):3693-3699.
- Carel J-C., Ecosse E., Nicolino M., Tauber M., Leger J., Cabrol S., Bastié-Sigeac I. Chaussain J-L. & Coste J. (2002) Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. **British Medical Journal**, **325**:1-7.2002
- Cacciari E., Tassoni P., Parisi G., Pirazzoli P., Zucchini S., Massimo M., Cicognani A. & Balsamo A. (1992) Pitfalls in diagnosis impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; **74**(6):1284-1289.
- Cacciari E., Tassoni P., Cicognani A., Pirazzoli P., Salardi S., Balsamo A., Cassio A., Zucchini S., Colli C., Tassinari D., Tani G. & Gualandi S. (1994) Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; **79**(6):1663-1669.

- Clayton P.E, Price D.A & Shalet S.M. (1987) Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. **Archives of Disease in Childhood**; **62**:222-226.
- De Boer, H. & Van der Veen E. A. (1997) Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, **82**, 2032-2036.
- Donaubauer J., Kiess W., Kratzsch J., Nowak T., Steinkamp H., Willgerodt H., Keller E. & Study Group. (2003) Re-assessment of growth hormone secretion in young adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency. **Clinical Endocrinology**; **58**:456-463.
- Drake W.M., Howell, S.P. Monson, J.P. & Shalet, S.M. (2001) Optimizing GH therapy in adults and children. **Endocrine Reviews** **22**, 425-450.
- Growth Hormone Research Society. (1998) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; **83**(2):379-381.
- Hintz R.L. Management of disorders of size. In: **Brook D Clinical Pediatric Endocrinology**. 4th ed. London: Blackwell Science; **2001**. p. 267-287.
- Juul A., Kastrup K.W., Pedersen S.A, & Skakkebaek N.E. (1997) Growth hormone (GH) provocative retesting 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; **82**(4):1195-1201.

Longobardi S., Merola B., Pivonello R., Di Rella F., Di Somma C., Colao A, Ghigo E., Camanni F. & Lombardi G. (1996) Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; **81**(3):1244-1247.

Longobardi S., Merola B., Pivonello R., Di Rella F., Di Somma C., Colao A., Ghigo E., Camanni F. & Lombardi G. (1996) Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, **81**, 1244-1247

Maghnie M., Strigazzi C., Tinelli C., Autelli M., Cisternino M., Loche S. & Severi F. (1999) Growth Hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, **84**(4):1324-1328.

Marin G., Domené H.M., Barnes K.M., Blackwell B.J., Cassorla F.G. & Cutler G.B.Jr. (1994) The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; **79**(2):537-541.

Monson, J.P. & Hindmarsh, P . (2000) The assessment of growth hormone deficiency in children and adults with particular reference to the transitional period. **Clinical Endocrinology**, **53**, 545-547.

- Nicolson A., Toogood A.A., Rahim, A & Shalet S.M. (1996) The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. **Clinical Endocrinology**; **44**:311-316.
- Rosenfeld R.G. (1997) Editorial: is growth hormone deficiency a viable diagnosis? **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; **82**(2):349-351.
- Shalet S.M., Toogood A. & Rahim A., Brennan B.M.D. (1998) The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; **19**(2):203-223.
- Tauber M., Moulin P., Pienkowski C., Jouret B. & Rochiccioli P. (1997) Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient Patients after completion of treatment. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, **82**(2):353-365.
- Thomas M., Massa G., Maes M., Beckers D., Craen M., François I. & Heinrichs C., Bourguignon J-P in collaboration with the Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology (BSGPE). (2003) Growth hormone (GH) secretion in patients with childhood-onset GH deficiency: retesting after one year of therapy and at final height. **Hormone Research**; **59**:7-15.
- Van den Broek J., Hering P., Van de Ly A-J. & Hokken-Koelega A. (1999) Interpretatives difficulties with growth hormone provocative retesting in childhood-onset growth hormone deficiency. **Hormone Research**, **51**:1-9.
- Wacharasindhu S., Cotterill A.M., Camacho-Hübner C., Besser G.M. & Savage M.O. (1996) Normal growth hormone secretion in growth hormone after completion insufficient children retested. **Clinical Endocrinology**; **45**, 553-556.

ANEXO

CONSENTIMENTO INFORMADO

Vimos por meio desta convidá-lo a participar desse projeto de pesquisa, que será realizado no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O objetivo desse estudo é avaliar os pacientes que foram tratados com hormônio do crescimento, verificar quais pacientes permanecem deficientes após o término do tratamento e questionar se esses pacientes teriam benefício em continuar recebendo o hormônio do crescimento. Já que a falta do hormônio do crescimento no paciente já adulto interfere no aumento do colesterol, na diminuição do músculo, do osso, da atividade cardíaca, da atividade física, no bem estar e na qualidade de vida.

PROCEDIMENTO

Será necessário um novo teste de estímulo hormonal para os pacientes que terminaram seu tratamento. Os pacientes candidatos ao teste serão aqueles com deficiência idiopática e isolada do hormônio do crescimento (ou seja, sem causa definida e sem outras deficiências hormonais). Esse teste será semelhante ao realizado no início da investigação: coleta seriada de sangue (número de 5 coletas, com intervalo de 30 minutos) em jejum, para medir o hormônio do crescimento, após tomar uma dose do remédio clonidina (usado para pressão alta), em pacientes adultos jovens (até 30 anos); ou injeção de uma dose de insulina regular (usado para Diabetes), em pacientes adultos.

RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO

Os riscos da coleta de sangue são a dor e desconforto do procedimento. O uso da clonidina pode ocasionar sonolência e pressão baixa, normalmente leves e passageiros. Com o uso da insulina podem ocorrer sintomas de açúcar baixo no sangue, como aumento do suor, tremores, coração acelerado, pele pálida. Com menos frequência, sintomas mais graves como diminuição da consciência e convulsão. Em tal situação o teste é interrompido e administra-se glicose (açúcar) na veia, para reverter o quadro. O método com o estímulo da insulina é o mais seguro para adultos. Não será usado em pacientes com história de convulsão por hipoglicemia (açúcar baixo no sangue).

Um lanche será fornecido ao paciente após o teste.

Os pacientes estarão contribuindo para um estudo sobre a deficiência de hormônio do crescimento em pacientes após o tratamento hormonal.

CONFIDENCIALIDADE

Os dados são pessoais, constam nos prontuários e os pacientes não serão especificados ou identificados na análise dos dados.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Os pacientes não são obrigados a participarem desse estudo. O atendimento e a assistência no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre será mantida e garantida, independente da participação nesse estudo.

INFORMAÇÕES

Os pacientes serão informados sobre os resultados desse estudo.

CONTATOS E DÚVIDAS

Dra. LISSANDRA PEDROSO DA SILVA – mestranda

Dra. REGINA HELENA ELNECAVE – prof^ª.Orientadora

SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA ZONA 16

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

TEL: (51) 3316-8246 (segundas, terças, quintas e sextas-feiras pela manhã –8h às 10h).

TEL: (51) 3316-8133 (quarta-feira pela manhã –8h às 10h)

Uma cópia desse documento será entregue ao paciente.

Se tiver alguma pergunta sobre o estudo ou o documento lido pode fazê-la agora.

CONSENTIMENTO

Eu li e compreendi as informações acima. As minhas dúvidas foram esclarecidas. Eu concordo em participar desse estudo.

Nome _____

Assinatura _____

Data _____

Assinatura do

pesquisador _____

Data _____