

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES TIREOTRÓFICA E
LACTOTRÓFICA EM PACIENTES COM NANISMO
HIPOFISÁRIO COM E SEM SELA TÚRCICA VAZIA**

CÉSAR GEREMIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

1998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES TIREOTRÓFICA E
LACTOTRÓFICA EM PACIENTES COM NANISMO
HIPOFISÁRIO COM E SEM SELA TÚRCICA VAZIA**

CÉSAR GEREMIA

A apresentação desta dissertação é exigência do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Regina Helena Elnecave

Porto Alegre, Brasil

1998

G367a Geremia, César

Avaliação das funções tireotrófica e lactotrófica em pacientes com nanismo hipofisário com e sem sela túrcica vazia / César Geremia ; orient. Regina Helena Elnecave. – Porto Alegre : UFRGS, 1998.

52 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria.

1. Sela túrcica. 2. Nanismo hipofisário. I. Elnecave, Regina Helena. II. Título.

CDD 616.47

CDU 616-007.21

Catálogo na fonte: Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

Agradecer não é nada mais que reconhecer com alegria e satisfação o quanto nós precisamos da palavra, do gesto, do carinho, da advertência, do silêncio e do estímulo do outro. A esses outros os meus mais sinceros agradecimentos pelo auxílio recebido na realização deste projeto.

A minha orientadora Prof. Dr. Regina Helena Elnecave pela sua dedicação incansável ao longo de todo este projeto e pela preciosa oportunidade de tê-la tido como preceptora no serviço de endocrinologia pediátrica do HCPA.

Aos colegas do Serviço de Endocrinologia do HCPA pelo convívio enriquecedor no complexo aprendizado da endocrinologia.

Às auxiliares de enfermagem Ione T. da Silva e Eliane R. M. Pereira, e a secretária Liliane Goularte pela colaboração e cordial atenção sempre dispensadas.

Ao Dr. Francisco Lhullier e a Dr. Ligia B. A. Crosse pela paciência e colaboração durante a realização deste estudo.

Aos colegas e professores do Curso de Pós-graduação em Pediatria da Universidade Federal do RS pela oportunidade de compartilharmos ideais e conhecimentos no árduo caminho da Ciência.

AGRADECIMENTOS

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela confiança depositada neste projeto e manifestada pelo financiamento de todo este estudo através do Fundo de Incentivo à Pesquisa.

Ao amigo Cícero Marcos Teixeira que me acolheu como generoso pai e cuja orientação e auxílio estiveram sempre presentes nos momentos mais difíceis desta caminhada e ao longo dos dez anos de nossa convivência fraterna.

Agradeço em especial à minha esposa Claudia e aos meus filhos Giovanni, Carolina e Lucas pela paciência e amorosa compreensão com que me envolveram e me nutriram ao longo das muitas horas de isolamento e estudo que demandou esse projeto.

Aos meus pais, Léo e Lucília, pelo empenho abnegado de prover as condições básicas e essenciais para que o menino César pudesse crescer e construir seu próprio caminho.

Aos meus irmãos Paulo, David e Heitor, aos meus sobrinhos e é claro, não ousaria esquecer, às minhas cunhadas pela amizade e estímulo constante.

Ao meu amigo Jerônimo Zanonato que soube ouvir, compreender e carinhosamente conduzir-me nos momentos difíceis da maravilhosa experiência de nos tornarmos indivíduos.

A amiga Tânia Jardim pela sua dedicação e habilidade em auxiliar-me a romper barreiras e superar obstáculos.

Agradeço a Deus por tornar tudo isso possível.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Nanismo hipofisário	1
1.2	Hipófise	2
1.3	Embriogênese da hipófise anterior	3
1.4	Sela túrcica vazia	5
1.5	Hormônio estimulador da tireóide.....	8
1.6	Prolactina	10
1.7	Avaliação das funções tireotrófica e lactotrófica	11
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo geral	14
2.2	Objetivos específicos	14
3	JUSTIFICATIVA	15

4	PACIENTES E MÉTODOS	16
4.1	Delineamento do estudo	16
4.2	Pacientes	16
4.3	Considerações éticas	18
4.3.1	Riscos e benefícios	18
4.3.2	Termo de consentimento	19
4.4	Variáveis em estudo	19
4.5	Teste de estimulação com TRH	20
4.6	Avaliação da função tireoideana	21
4.7	Análise laboratorial	21
4.8	Análise estatística	22
5	RESULTADOS	24
5.1	Hormônio estimulador da tireóide	24
5.2	Prolactina	29
5.3	Deficiência combinada de GH, TSH e PRL	32
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÕES	40
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
9	ANEXOS	49

LISTA DE ABREVIATURAS

AAM	Anticorpos anti-microsossomais
ACTH	Hormônio estimulador do córtex supra-renal
FSH	Hormônio folículoestimulante
GH	Hormônio de crescimento
GHRH	Hormônio liberador do hormônio de crescimento
LH	Hormônio luteinizante
PRL	Prolactina
PRL 0'	Prolactina no tempo 0 minutos
PRL 30'	Prolactina no tempo 30 minutos
PRL 60'	Prolactina no tempo 60 minutos
SC	Sela túrcica cheia
SV	Sela túrcica vazia
TRH	Hormônio liberador da tireotrofina
TSH	Hormônio estimulador da tireóide (tireotrofina)
TSH 0'	Hormônio estimulador da tireóide no tempo 0 minutos
TSH 30'	Hormônio estimulador da tireóide no tempo 30 minutos
TSH 60'	Hormônio estimulador da tireóide no tempo 60 minutos

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Respostas individuais do TSH ao estímulo com TRH nos grupos SV e SC.. 27
- Figura 2 Respostas individuais da PRL ao estímulo com TRH nos grupos SV e SC... 31

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Comparação da resposta do TSH nos três tempos do teste de estimulação com TRH	27
TABELA 2	Resposta do TSH ao estímulo com TRH (critério 1)	28
TABELA 3	Resposta do TSH ao estímulo com TRH (critério 2).....	28
TABELA 4	Resposta atrasada do TSH ao estímulo com TRH	29
TABELA 5	Resposta exagerada do TSH ao estímulo com TRH	29
TABELA 6	Comparação da resposta da PRL nos três tempos do teste de estímulo com TRH	31
TABELA 7	Resposta da PRL ao estímulo com TRH	32

RESUMO

Sela túrcica vazia (SV) é um achado radiológico caracterizado por uma sela túrcica preenchida parcial ou totalmente por líquido. Essa anormalidade anatômica é frequentemente observada em pacientes com nanismo hipofisário idiopático. Sua prevalência nesse grupo de pacientes varia de 24 a 58%. De 125 pacientes acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), 29 (23%) apresentaram o achado de SV ao exame tomográfico computadorizado. A redução significativa do tecido hipofisário observada na SV sugere que esse grupo de pacientes tenha maior frequência de alterações hormonais do que os pacientes sem esse achado anatômico.

Com o objetivo de avaliar as reservas hipofisárias de tireotrofina (TSH) e prolactina (PRL) nesses indivíduos, foi realizado teste de estimulação com TRH em 22 pacientes com nanismo hipofisário e SV (19 homens e 3 mulheres) e em 31 pacientes com nanismo hipofisário sem este achado (24 homens e 7 mulheres). Todos os pacientes, exceto um, tiveram diagnóstico de deficiência de GH na infância ou na adolescência. A avaliação anatômica da região hipotálamo-hipofisária foi realizada através de tomografia computadorizada no mesmo período. A deficiência de GH foi diagnosticada através de critérios auxológicos e pela ausência de resposta a dois testes de estimulação farmacológica (resposta máxima de GH < 10 ng/dl). O diagnóstico de hipotireoidismo

RESUMO

baseou-se no achado de níveis séricos diminuídos de hormônios tireoideanos (T4 total e T4 livre). Anticorpos anti-microsossomais (AAM) foram medidos nos pacientes que apresentaram níveis aumentados de TSH 0' (basal). Foram excluídos todos os pacientes cuja insuficiência hipotálamo-hipofisária estivesse relacionada a algum fator causal bem definido.

O teste de estimulação com TRH consistiu na injeção endovenosa de 200 µg de TRH. Foram retiradas 3 amostras de sangue: aos 0, 30 e 60 minutos após a injeção de TRH. Os pacientes em uso de hormônio tireóideo suspenderam a medicação por seis semanas. As dosagens de TSH, PRL, T4 e T4 livre utilizaram método imunoenzimático por quimioluminescência (IMMULITE ®) e as dosagens de AAM utilizaram método de aglutinação indireta (SERODAI- AMC ®).

Não houve diferença significativa nos níveis de TSH e PRL, nos três tempos do teste, entre os dois grupos de pacientes. Foram utilizados dois critérios de resposta do TSH ao estímulo com TRH (critério1: incremento absoluto ≥ 6 µUI/ml, critério2: incremento absoluto \geq que o dobro do TSH 0') Considerando o critério 1 de resposta do TSH, 18,2% dos indivíduos SV e 16,1% dos indivíduos SC não responderam ao estímulo com TRH. De acordo com o critério 2 de resposta do TSH, 9,1% dos indivíduos SV e 6,5% dos indivíduos SC não apresentaram resposta ao TRH. Quanto à PRL, 36,4% dos indivíduos SV e 29% dos indivíduos SC não apresentaram resposta ao TRH (incremento $<$ que o dobro do valor PRL 0').

Níveis aumentados de TSH 0' foram observados em 50% dos pacientes SV e em 58,1% dos pacientes SC, sem diferença significativa entre os dois grupos. A maioria desses

RESUMO

pacientes era portadora de hipotireoidismo. Dois pacientes apresentaram AAM circulantes.

Em 50% dos pacientes com TSH 0' aumentado os níveis de PRL 0' também estavam aumentados e a maior parte deles apresentava resposta atrasada de TSH ao TRH (TSH 60' > TSH 30').

Três pacientes (1 SV e 2 SC) apresentaram deficiência combinada exclusiva de GH, TSH e PRL que é indicativa de anormalidade hipofisária primária e talvez possa indicar alguma anormalidade no gene de PIT-1 nesses pacientes.

Conclui-se que não houve diferença na reserva hipofisária de TSH e de PRL nos pacientes com nanismo hipofisário com ou sem SV; elevação discreta dos níveis de TSH basal ocorre freqüentemente em pacientes com hipotireoidismo de causa central e não implica necessariamente em hipotireoidismo primário; em 54 % dos pacientes estudados a provável localização do distúrbio responsável pelas anormalidades hormonais observadas é o hipotálamo; o achado de deficiência combinada de GH, TSH e PRL em três pacientes sugere a possibilidade de existir alguma anormalidade na atividade do fator de transcrição PIT-1 nesses indivíduos.

SUMMARY

Empty sella turcica (ES) is a radiological finding characterized by a sella turcica partially or fully filled with cerebrospinal fluid. This anatomical abnormality is a frequent finding in patients with idiopathic pituitary dwarfism. The prevalence in that population varies from 24 to 58%. Twenty nine (23%) out of 125 patients with idiopathic pituitary dwarfism evaluated at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 1988 to 1996 were found to have empty sella on CT scan. The significant reduction of pituitary volume seen in ES suggests that this group of patients may have increased frequency of hormonal disturbances compared to those with "filed" sella turcica (FS).

In order to evaluate the pituitary reserve of thyroid stimulating hormone (TSH) and prolactin (PRL) in that population, 22 pituitary dwarves with ES and 31 with FS underwent a provocative test with thyrotropin releasing hormone (TRH). All the patients, with the exception of one, had the diagnosis of GH deficiency since childhood or adolescence. The anatomical evaluation of the hypothalamic-pituitary region was done by CT scan at the some period. GH deficiency was diagnosed by auxologic criteria and by failure to respond to two provocative (increment < 10 ng/dl). The diagnosis of hypothyroidism was based on low levels of total and free T4. Anti-microsomal antibodies (AMA) were measured in those patients with increased levels of basal TSH. The other

SUMMARY

hormone deficiencies were diagnosed by appropriate dynamic tests. All the patients with well defined hypothalamic-pituitary disease were excluded.

The TRH test consisted of injection of 200 μ g of TRH through a venous catheter. Blood was drawn at 0, 30 and 60 minutes after TRH injection. TSH, PRL, total T4 and free T4 were analyzed by chemiluminescent enzyme immunoassay and AMA were measured by indirect agglutination.

There was no significant difference in the serum levels of TSH and PRL at all times. Two criteria for TSH response to TRH were used (criterion 1: absolute increment $\geq 6\mu$ UI/ml, criterion 2: increment $\geq 2 \times$ basal levels). According to criterion 1, 18.2% of ES patients and 16.1% of FS patients did not respond to TRH. Considering criterion 2, 9.1% of ES patients and 6.5% of FS patients did not respond to the test.

Increased serum levels of basal TSH were found in 50% of ES patients and in 58% of FS patients. Most of them had hypothyroidism and delayed response to TRH (TSH_{60'} > TSH_{30'}). Two patients had circulating AMA. There was no difference in the response of PRL as well. 36.4% of ES patients and 29% of FS patients did not show responses of TSH.

Forty one percent of ES patients and 22.6% of FS patients had increased levels of PRL_{0'}. There was no difference between the two groups. Combined GH, TSH and PRL deficiency was seen in 3 patients.

In conclusion there was no difference in the TSH and PRL responses to TRH between ES and FS patients; increased basal levels of TSH can often be seen in central hypothyroidism and not necessarily implies primary thyroid disease; 54% of patients had likely hypothalamic disease as the cause of their hormonal disturbances; the finding of

SUMMARY

combined GH, TSH and PRL deficiency suggest that abnormalities of PIT-1 regulatory activity may be present in those patients.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Nanismo Hipofisário

A deficiência de hormônio de crescimento (GH) é uma causa freqüente de baixa estatura de origem endócrina (Mahoney, 1988). A deficiência de GH pode ser isolada ou combinada com outras deficiências de hormônios hipofisários (Aron, 1997; Frohman, 1994; Gallardo et al., 1992). Sua incidência não é conhecida com precisão. Estima-se que seja de 1:60.000 nascidos vivos no Reino Unido, 1:3480 nos EUA e 1:4000 na Escócia (Rosenfeld, 1997). Devido a limitações diagnósticas atuais, nem sempre é possível diferenciar claramente se a deficiência de GH é de causa hipotalâmica ou hipofisária. Entre as causas conhecidas incluem-se trauma, infecção, radiação, doenças auto-imunes, doenças vasculares, doenças granulomatosas, anomalias do desenvolvimento e anormalidades genéticas (Aron, 1997; Frohman, 1994; Parks; Abdul, 1995). Frequentemente a causa da deficiência de GH não é identificada, sendo chamada de idiopática. Em até 30% dos pacientes existe um genitor ou um irmão também portador dessa anormalidade (Bjerre, 1990).

1.2 Hipófise

A hipófise está localizada na base do crânio numa depressão do osso esfenoide chamada sela túrcica (Machado, 1993; Frohman, 1994). É revestida quase completamente pela dura-mater. Fechando a sela túrcica superiormente há uma pequena lâmina horizontal de tecido meníngeo, o diafragma selar. A haste hipofisária e os vasos sanguíneos a ela relacionados passam por uma pequena abertura no diafragma (Aron, 1997; Machado, 1993). Sendo a hipófise extra-dural, em indivíduos normais a aracnóide e o líquido céfalo-raquidiano são impedidos de entrar na sela túrcica (Frohman, 1995).

A hipófise anatomicamente é dividida em lobo anterior (adeno-hipófise), lobo intermediário e lobo posterior (neuro-hipófise). A adeno-hipófise possui cinco tipos celulares distintos e produz seis hormônios principais: hormônio de crescimento (GH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio tireotrófico (TSH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e prolactina (PRL) (Aron, 1997; Theill; Karin, 1993).

A adeno-hipófise é o tecido mais vascularizado do organismo (Aron, 1997). As artérias hipofisárias superiores formam uma rede de capilares na eminência média do hipotálamo que convergem para formar as veias porta hipofisárias. Estas dão origem a nova rede capilar na intimidade da adeno-hipófise (Frohman, 1994). É através deste sistema de capilares (sistema porta hipofisário) que hormônios liberadores ou inibidores hipotalâmicos chegam à hipófise anterior.

1.3 Embriogênese da Hipófise Anterior

Na embriogênese da hipófise anterior existem cinco tipos celulares distintos, derivados do mesmo precursor, que se especializam na produção de hormônios peptídicos. Os gonadotrofos produzem hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), os corticotrofos, somatotrofos, tireotrofos e lactotrofos sintetizam hormônio estimulante do córtex supra-renal (ACTH), hormônio de crescimento (GH), hormônio estimulador da tireóide (TSH) e prolactina (PRL), respectivamente. De acordo com a afinidade a corantes, estas células são classificadas em cromóforas, basófilas ou acidófilas (Aron, 1997; Ross; Rowrell, 1989). As células somatotróficas e lactotróficas são provenientes de precursores acidófilos e as células tireotróficas se originam de precursores basófilos. Existe uma seqüência específica de aparecimento dos diferentes tipos celulares da adeno-hipófise (Shaufele, 1994). O desenvolvimento de cada tipo celular está restrito a determinadas regiões no interior da adeno-hipófise em desenvolvimento (Shaufele, 1994). Além do controle ontológico da expressão gênica de acordo com a especialização celular, o controle da transcrição de cada hormônio é regulado por diversos fatores sistêmicos e hipotalâmicos específicos. Ácido retinóico, glicocorticóides e hormônios tireoideanos, por exemplo, podem ativar a transcrição de GH, enquanto que estradiol ativa a transcrição de PRL (Shaufele, 1994). O LH e o FSH aumentam a produção de estradiol ovariano e, em consequência, aumentam tanto a expressão da PRL como a proliferação de lactotrofos (Shaufele, 1994). O ACTH e o TSH, através do cortisol e dos hormônios tireoideanos, afetam a transcrição de GH (Shaufele, 1994). Isto revela que a regulação da transcrição gênica dos hormônios hipofisários é dependente de múltiplos fatores intimamente relacionados (Shaufele, 1994). A ablação das células somatotróficas no período

embrionário leva à diminuição significativa, ou mesmo ausência, de células lactotróficas, sugerindo que as primeiras originam a maior parte das últimas. A observação de que as células lactotróficas primitivas secretam também GH sugere que ambos os tipos celulares são intercambiáveis (Theill; Karin, 1993).

Em 1988 foi identificado o gene do fator de transcrição denominado PIT-1 que tem papel fundamental na atividade dos genes do GH, TSH e PRL. O PIT-1 é uma proteína reguladora da classe das proteínas de homeodomínio, identificada apenas na hipófise anterior, e que se expressa exclusivamente nas células produtoras de GH, TSH e PRL (Alberts et al., 1997; Theill; Karin, 1993). Além de ativar a expressão dos genes do GH, PRL e TSH, o PIT-1 atua na diferenciação, multiplicação e sobrevivência das células produtoras desses hormônios (Li et al., 1990). Parece ser também necessário para o aparecimento inicial dos receptores hipofisários do hormônio liberador do GH (GHRH) (Theill; Karin, 1993). Em camundongos, o PIT-1 se expressa a partir do 16º dia de vida embrionária e os tireotrofos, paradoxalmente, surgem no 14º dia de vida (Shaufele, 1994). Estes achados, entretanto, corroboram a observação de que a população inicial de tireotrofos é distinta da população do tipo “adulto”, que se desenvolve após a expressão do PIT-1. Os tireotrofos iniciais degeneram no período próximo ao nascimento e não reaparecem no adulto (Shaufele, 1994).

Em duas linhagens (Snell e Jackson) de camundongos anões foram identificadas mutações puntiformes no gene do PIT-1 (Li et al., 1990). Esses animais apresentavam deficiência combinada de GH, PRL e TSH, hipoplasia acentuada da hipófise anterior e ausência completa de somatotrofos, tireotrofos e lactotrofos (Theill; Karin, 1993; Pfäffle et

al., 1992). No entanto, a expressão fenotípica resultante de anormalidades na função do PIT-1 é variada. Foram identificados indivíduos com deficiência combinada de GH, TSH e PRL (Ohta et al., 1992), indivíduos com deficiência combinada de GH, PRL e deficiência parcial de TSH (Cohen et al., 1995), bem como indivíduos com deficiência combinada dos três hormônios, sem hipoplasia da hipófise (Cohen et al., 1995; Pfäffle et al., 1992; Radovick et al., 1992). Esta heterogeneidade revela que, dependendo da alteração específica do DNA, algumas funções são preservadas, como a função trófica sobre as células da adeno-hipófise, enquanto outras são perdidas, como a regulação da secreção de GH, TSH e PRL (Cohen et al., 1995; Radovick et al., 1992).

A atividade do PIT-1 é regulada por diversos mecanismos parcialmente identificados. Sabe-se que o GHRH, ao ligar-se aos receptores específicos dos somatotrofos, causa aumento do AMP cíclico e conseqüente incremento na expressão do PIT-1 (Theill; Karin, 1993). A somatostatina, inibindo o AMP cíclico, tem efeito oposto sobre os somatotrofos. Outros fatores estão envolvidos na regulação das células secretoras de GH, PRL e TSH, mas este controle é mediado, pelo menos em parte, pela estimulação ou inibição da atividade do PIT-1 (Shaufele, 1994; Theill; Karin, 1993).

1.4 Sela Túrcica Vazia

A sela túrcica vazia (SV) é um achado radiológico que descreve uma sela túrcica preenchida total ou parcialmente por liquor (Bjerre, 1990; Pocecco et al., 1988; Inoue et al., 1986; Wilkinson et al., 1982). Nestes casos, o volume selar pode estar normal, aumentado ou diminuído (Bjerre, 1990; Costigan et al., 1983). O termo SV foi

introduzido em 1951, quando foram analisadas 788 selas túrcicas de indivíduos sem doença hipofisária conhecida, sendo que em 5,5% não se visualizava a hipófise em seu interior e o diafragma selar apresentava-se defeituoso, permitindo ampla comunicação do interior da sela túrcica com o espaço subaracnóideo (Alberts et al., 1997; Bressani et al., 1990). Desde os trabalhos de Di Chiro e Nelson (1962), os critérios radiológicos para definir com mais precisão a forma e o volume da sela túrcica foram aprimorados (Bjerre, 1990). Mais recentemente, o desenvolvimento de exames de imagem de alta resolução (tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear) tem possibilitado o diagnóstico mais freqüente e mais preciso desta entidade neuroanatômica (Nogueira, 1995; Zucchini et al., 1995; Stanhope et al., 1986; Steven et al., 1986; Smith et al., 1974).

A sela túrcica vazia é chamada primária quando sua causa é desconhecida. É denominada secundária quando resulta de cirurgia, radioterapia, necrose hipofisária pós-parto, ruptura de cisto hipofisário ou necrose de tumor intra-selar (Bressani et al., 1990; Steven et al., 1986; Triulzi et al., 1994).

Os adultos, em geral, não possuem anormalidade da função hipofisária, embora 30 a 50% apresentem alguma alteração nos testes provocativos. Raramente essas alterações requerem tratamento (Sastre, 1992; Botella et al., 1990; Neelon; Goree; Lebovitz, 1973). Em adultos, a anormalidade hormonal mais freqüente é a hiperprolactinemia (Gallardo et al., 1992; Jordan; Kendall; Kerber, 1977), na maioria são mulheres de meia-idade, obesas, múltiparas, freqüentemente hipertensas, cuja queixa principal é cefaléia (Arie et al., 1997; Degli et al., 1989; Faglia et al., 1973).

Os achados na criança diferem significativamente daqueles observados no adulto

(Botella et al., 1990). Em 47 a 85% das crianças com SV ocorre disfunção hipotálamo-hipofisária clinicamente significativa, sendo a deficiência isolada de hormônio de crescimento a alteração mais freqüente (30 a 46%) (Zucchini et al., 1995; Wilkinson et al., 1982). Outras anormalidades incluem pan-hipopituitarismo, hiperprolactinemia, diabetes insípido, puberdade precoce, além de anomalias crânio-faciais e oftalmológicas (Wilkinson et al., 1982; Zucchini et al., 1995). Os pacientes com nanismo hipofisário e SV apresentam maior deficit estatural que os pacientes sem esse achado, provavelmente devido à redução da reserva hipofisária de GH (Elnecave; Livi; Gross, 1993). Ao contrário do adulto, a sela túrcica vazia na criança é de tamanho normal ou diminuído (Zucchini et al., 1995; Huot et al., 1989; Costigan et al., 1983; Wilkinson et al., 1982;); em geral, os pacientes não são obesos e não há predomínio do sexo feminino (Wilkinson et al., 1982; Zucchini et al., 1995). A prevalência de SV na população pediátrica é desconhecida. Os estudos em crianças com deficiência de hormônio de crescimento indicam prevalências de SV que variam de 24% a 58% (Costigan et al., 1983; Pocecco et al., 1988).

A freqüência elevada de distúrbios hormonais e a presença de SV não aumentada de volume na criança sugerem que a etiologia da SV nessa população seja diferente da do adulto. No adulto, acredita-se que a pressão pulsátil do liquor sobre diafragma selar congenitamente deficiente (rudimentar ou ausente) seja responsável por grande parte das selas túrcicas vazias observada nesse grupo (Bjerre, 1990; Mortara; Norrel, 1970). A conseqüente herniação da cisterna supra-selar para o interior da sela túrcica determinaria atrofia da hipófise e aumento do volume selar. Outros autores acreditam que na maioria dos pacientes a SV aumentada de volume seja causada por necrose espontânea de adenoma hipofisário prévio (Bjerre, 1990).

As teorias da deficiência congênita do diafragma selar e da necrose de adenoma hipofisário não parecem explicar satisfatoriamente a SV de tamanho normal ou diminuído observadas na criança (Shulman et al., 1986). Acredita-se que as pulsações da pressão líquórica fisiológica, atuando sobre diafragma selar deficiente, possam também determinar atrofia progressiva da hipófise e aparecimento de SV (Bjerre, 1990; Huot, et al., 1989; Mortara; Norrel, 1970). No entanto, fica pouco claro por quê os adultos com SV aumentada de volume, com maior tempo de evolução do distúrbio, apresentam baixa incidência de disfunção hormonal clinicamente significativa (Bjerre, 1990; Shulman et al., 1986). É contraditória também, a ocorrência mais freqüente de disfunção hormonal em indivíduos com sela túrcica não aumentada de volume do que naqueles em que o volume selar aumentado sugere maior tempo de evolução da doença (Bjerre, 1990).

O achado de SV não aumentada de volume na criança pode ser causado por hipoplasia hipofisária intrínseca, por insulto não reconhecido sobre a hipófise e por disfunção ao nível do hipotálamo, ou acima deste, com diminuição de fatores tróficos da hipófise (Shulman et al., 1986).

1.5 Hormônio Estimulador da Tireóide

O hormônio estimulador da tireóide (TSH) é uma glicoproteína composta de duas subunidades, alfa e beta. A subunidade alfa é comum a outros dois hormônios hipofisários, FSH e LH; a subunidade beta é específica e é responsável pela atividade biológica de cada um deles (Frohman, 1994; Aron, 1997). O TSH é o principal fator regulador do crescimento das células da tireóide e da síntese e secreção de seus hormônios (Molitch,

1995). A síntese e secreção de TSH são controladas principalmente por um peptídeo hipotalâmico, o hormônio liberador de TSH (TRH), que é produzido nos núcleos paraventriculares próximos ao terceiro ventrículo. Os axônios procedentes desses núcleos terminam na eminência média e, sob estímulos apropriados, o TRH é lançado na rede capilar do sistema porta-hipofisário e conduzido à adeno-hipófise, onde se liga a receptores específicos nos tireotrofos. A variação dos níveis séricos dos hormônios tireoideanos, principalmente da triiodotironina, através de um mecanismo de *feedback* negativo modula a liberação de TRH e TSH (Aron, 1997; Frohman, 1994). A interrupção da comunicação hipotálamo-hipofisária, quer por lesão hipotalâmica ou por secção do infundíbulo, prejudica a capacidade dos tireotrofos de secretar TSH em resposta à diminuição dos níveis séricos de hormônios tireoideanos (Frohman, 1994). Além do efeito tônico do hipotálamo, existe um efeito central da temperatura sobre a secreção de TSH. A diminuição da temperatura ambiental ou da central provoca elevação do TSH sérico que determina aumento dos níveis de hormônios tireoideanos e da termogênese (Frohman, 1994). A secreção de TSH é também influenciada pelos glicocorticóides, estrógenos, GH e somatostatina (Wass; Besser, 1995; Hickman, 1992). Esta última inibe a secreção de TSH por um efeito direto nos tireotrofos. Vários neurotransmissores também participam da modulação da secreção de TSH (Krulich, 1982), sendo que a dopamina provoca inibição, enquanto que a noradrenalina e a serotonina estimulam a secreção de TSH através da liberação de TRH (Frohman, 1994; Styne, 1997). A secreção de TSH é pulsátil, apresenta ritmo circadiano, com maior secreção ocorrendo à noite (Frohman, 1995). No hipotireoidismo primário, devido à falência funcional da tireóide, os níveis de TSH sérico aumentam por efeito do *feedback*, na tentativa de manter os níveis séricos de hormônios

tireoideanos dentro da normalidade (Aron, 1997; Wass; Besser, 1995). No hipotireoidismo de causa hipotalâmica ou hipofisária os níveis séricos de TSH estão habitualmente no limite inferior da normalidade ou abaixo deste (Aron, 1997; Gallardo et al., 1992).

1.6 Prolactina

A PRL é um polipeptídeo envolvido na indução da lactação no período pós-parto (Molitch, 1995; Arie et al., 1997). Vários neurotransmissores e neuromoduladores parecem estar envolvidos no controle da secreção de PRL. O controle hipotalâmico de secreção de PRL é, entretanto, predominantemente inibitório e é realizado principalmente pela dopamina, secretada na eminência média (Aron, 1997; Guyton; Hall, 1996). O TRH, ao contrário, exerce potente efeito estimulador sobre a secreção de PRL (Frohman, 1994). A secreção de PRL é pulsátil, sofre variações diárias significativas e tem ritmo circadiano, com maior secreção durante o sono e com nadir algumas horas após o despertar (Aron, 1997). A elevação dos níveis séricos de PRL ativa o sistema dopaminérgico túberoinfundibular por mecanismo de *feedback* de alça curta que, por sua vez, inibe a secreção deste hormônio (Arie et al., 1997; Frohman, 1994). A PRL pode inibir sua própria secreção atuando diretamente sobre os lactotrofos (Arie et al., 1997). Os níveis de PRL estão elevados ao nascimento mas decrescem aos valores aproximados do adulto em menos de três meses. Na mulher, os níveis séricos são discretamente mais elevados, com pequeno incremento na puberdade, aparentemente estrógeno-dependentes (Yogesh; Burger, 1973). Em alguns indivíduos normais, os valores basais se aproximam do limite inferior de sensibilidade dos ensaios (Molitch, 1995; Wass; Besser, 1995). Devido a essas

características fisiológicas, o diagnóstico de deficiência de prolactina requer a utilização de testes provocativos (Wass; Besser, 1995).

A deficiência de prolactina é rara, pode ser isolada ou parte de insuficiência generalizada da hipófise anterior (Molitch, 1995). Em geral, ocorre tardiamente no curso da insuficiência hipofisária, exceto na necrose hipofisária pós-parto (Síndrome de Sheehan), na qual pode ser a manifestação mais precoce (Frohman, 1995). Doenças hipotalâmicas raramente causam deficiência de prolactina devido à influência inibitória dominante do hipotálamo sobre sua secreção (Aron, 1997). Valores de PRL basal ou ao acaso no limite superior da normalidade excluem deficiência deste hormônio (Aron, 1997). No hipotireoidismo primário pode ocorrer aumento nos níveis basais de PRL mediado pelo TRH (Bjerre, 1990; Jackson, 1982).

1.7 Avaliação das Funções Tireotrófica e Lactotrófica

A avaliação das funções tireotrófica e lactotrófica hipofisárias pode ser realizada simultaneamente através do teste de estimulação com o hormônio liberador da tireotrofina (teste do TRH). O TRH é um tripeptídeo capaz de estimular tireotrofos e lactotrofos provocando síntese e secreção de TSH e PRL. O teste padrão consiste em medidas de TSH e PRL aos 0, 30 e 60 minutos após a injeção endovenosa de TRH (Frohman, 1995; Jackson, 1982; Wass; Besser, 1995). Devido à meia-vida prolongada da tiroxina (6 dias) (Wass; Besser, 1995), os pacientes que fazem uso desta medicação devem interromper sua utilização por no mínimo 4 semanas para a realização de teste com TRH (Frohman, 1994; Greenspan, 1997).

A dose mínima de TRH capaz de estimular os tireotrofos e causar aumento detectável no TSH é de 15 µg (Bjerre, 1990). Acima de 400 µg não há incremento adicional na resposta. A dose de TRH recomendada para o teste varia de 200 a 500 µg (Abboud, 1986; Abucham et al., 1997; Ormston, 1971; Wass; Besser, 1995) sendo que a dose de 200 µg é suficientemente eficaz para estimular a liberação de TSH e PRL (Abboud, 1986; Abucham et al., 1997; Ormston, 1971; Wass; Besser, 1995). As respostas do TSH e da PRL são um pouco maiores nas mulheres, embora os valores basais desses hormônios sejam semelhantes aos dos homens (Abboud, 1986, Aron, 1997; Wass; Besser, 1995).

A injeção de TRH em indivíduos normais provoca pico nos níveis de TSH sérico entre 20 e 30 minutos (Abboud, 1986; Frohman, 1994; Wass; Besser, 1995). No hipotireoidismo primário ocorre resposta exagerada do TSH ao TRH (incremento maior que 30 µUI/ml no sexo feminino e 15 µUI/ml no sexo masculino) (Faglia et al., 1973). Nas doenças hipotalâmicas o pico sérico do TSH tende a ser tardio (60 min) (Frohman, 1995; Wass; Besser, 1995). Nas doenças hipofisárias geralmente a resposta está diminuída. Segundo Jackson (1982), em 40% dos indivíduos com lesão restrita à hipófise a resposta do TSH ao TRH é plana (incremento < 1µUI/ml). Diferenças significativas e freqüentes nesse padrão clássico diminuem a utilidade deste teste para separar anatomicamente doenças hipofisárias de distúrbios hipotalâmicos. O uso de doses fisiológicas de hormônio tireóideo, doses supra-fisiológicas de glicocorticóides, terapia com hormônio de crescimento, desnutrição severa, depressão maior e insuficiência renal, podem diminuir a resposta do TSH ao TRH (Abboud, 1986; Wass; Besser, 1995).

A administração endovenosa de TRH causa secreção de PRL pela estimulação direta dos lactotrofos através do sistema adenil-ciclase, com pico sérico de duas vezes ou mais o valor basal ocorrendo 20 a 30 minutos após (Jackson, 1982; Wass; Besser, 1995). Os níveis de PRL basal e estimulada são semelhantes na criança e no adulto (Aron, 1997; Frohman, 1994; Wass; Besser, 1995). A resposta da PRL aos testes provocativos varia com o sexo e com os níveis basais de diversos hormônios como os estrógenos (Wass; Besser, 1995). Resposta diminuída ou ausente em indivíduos com níveis basais diminuídos indica baixa reserva de PRL e indica anormalidade hipofisária primária (Frohman, 1994). Resposta diminuída ou ausente em indivíduos com hiperprolactinemia pode ser observada em tumores secretores de PRL, insuficiência renal crônica e hiperprolactinemia idiopática (Frohman, 1995). Em algumas doenças não hipofisárias como anorexia nervosa, tireotoxicose e desnutrição, pode haver ausência de resposta da PRL aos testes provocativos (Abboud, 1986). Em adultos com SV, a reserva hipofisária de TSH e PRL é geralmente normal ou apresenta anormalidades discretas (Ridgway et al., 1975).

A interpretação do achado de aumento moderado nos níveis de prolactina necessita levar em consideração que este peptídeo é um hormônio de estresse, e que eventos como a venopunção ou a entrevista clínica podem ocasionar aumento transitório de seus níveis séricos (Frohman, 1995).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi avaliar se existe diferença significativa nas reservas hipofisária de TSH e PRL em pacientes com nanismo hipofisário idiopático com e sem sela túrcica vazia.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o padrão de resposta do TSH e da PRL ao estímulo com TRH em pacientes com nanismo hipofisário com e sem o achado tomográfico de SV.
- Determinar a frequência de deficiência combinada de GH, TSH e PRL nos dois grupos de pacientes a fim de justificar a pesquisa de anormalidades no gene de PIT-1 neste subgrupo de pacientes.

3 JUSTIFICATIVA

O achado de SV é uma anormalidade anatômica freqüente em pacientes com nanismo hipofisário. De 125 pacientes com diagnóstico de nanismo hipofisário do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), 29 (23%) apresentaram esse achado tomográfico. Os pacientes com nanismo hipofisário e SV apresentam maior déficit estatural quando comparados aos pacientes sem esse achado, provavelmente devido a redução da reserva hipofisária de GH. No entanto, não há na literatura, até onde é do conhecimento deste autor, estudo que avalie especificamente as reservas hipofisárias de TSH e PRL em crianças com deficiência de GH, com e sem SV. Acreditou-se também que se pudesse identificar um grupo de pacientes com deficiência combinada de GH, TSH e PRL que justificasse a pesquisa de mutações no gene de PIT-1.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo de caso-controle com casos prevalentes. É observacional, histórico e contemporâneo.

4.2 Pacientes

O grupo em estudo foi constituído por 22 pacientes, 19 do sexo masculino e 3 do sexo feminino, com idades variando de 12 a 27 anos, com diagnóstico de nanismo hipofisário idiopático e com achado tomográfico de sela túrcica vazia (SV), definida como uma sela túrcica preenchida parcial ou totalmente por líquido (Bressani et al., 1990) (grupo SV). O grupo controle foi composto por 31 pacientes, 24 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, com idades variando de 11 a 34 anos, portadores de nanismo hipofisário idiopático sem o achado de SV (grupo SC). Todos os pacientes eram integrantes ou egressos do programa de distribuição de GH do Governo do Estado do RS, diagnosticados de agosto de 1988 a dezembro de 1996 no HCPA.

O diagnóstico de deficiência de GH foi estabelecido através de critérios auxológicos

e de ausência de resposta a dois testes de estimulação farmacológica (resposta máxima de GH inferior a 10 ng/dl). Os testes empregados para o diagnóstico de deficiência de GH foram os da hipoglicemia insulínica, L-dopa (levo-dopa) e clonidina. Doze pacientes SV e 20 SC eram portadores de hipotireoidismo, diagnosticado na ocasião da investigação de baixa estatura ou durante o tratamento dos pacientes através do achado de níveis séricos diminuídos de hormônios tireoideanos (T4 total < 4,5 µg/dl e T4 livre < 0,8 ng/dl). As deficiências de outros hormônios hipofisários foram diagnosticada através de testes dinâmicos específicos, padronizados pelo Serviço de Endocrinologia do HCPA.

Os pacientes realizaram avaliação por imagem da região hipotálamo-hipofisária através de tomografia computadorizada realizada logo após o diagnóstico de deficiência de GH (um paciente realizou ressonância magnética). Em todos os pacientes, exceto em um, esta investigação anatômica ocorreu na infância ou na adolescência. Os exames tomográficos foram revisados com o auxílio do serviço de radiologia do HCPA.

Foram excluídos todos os pacientes cuja insuficiência hipotálamo-hipofisária estivesse relacionada a tumor, radioterapia, cirurgia, traumatismo crânio-encefálico, infecção, doenças de depósito, doenças granulomatosas, anomalias do desenvolvimento (displasia septo-óptica, holoprosencefalias), nanismo psicossocial e outros fatores causais bem definidos.

4.3 Considerações Éticas

Este trabalho foi avaliado e aprovado pela Comissão Científica e pela Comissão de Ética e Saúde em Pesquisa do HCPA por estar de acordo com as normas vigentes do Conselho Nacional de Saúde do Brasil.

4.3.1 Riscos e Benefícios

O teste do TRH é praticamente desprovido de efeitos adversos significativos. A literatura não relata contra-indicação conhecida. Raramente observa-se náusea passageira, ruborização facial, gosto peculiar na boca e em 70% dos pacientes sensação de constrição perineal e desejo de urinar. Raramente observou-se cefaléia severa e persistente relacionada à hemorragia hipofisária. (Wass; Besser, 1995).

A coleta de sangue com material descartável e assepsia apropriada no local de punção traz riscos mínimos de infecção. Foram retirados no máximo 15 ml de sangue de cada paciente (menos que 0,5% da volemia), não ocasionando risco de espoliação dos mesmos. O desconforto relacionado à punção é o mesmo observado na coleta de sangue de rotina.

Os pacientes não tiveram benefício direto imediato com o estudo.

4.3.2 Termo de Consentimento

Os pacientes e seus responsáveis foram informados sobre a pesquisa e seus objetivos, bem como sobre os procedimentos e riscos a que os pacientes seriam submetidos. Além das explicações verbais, os pacientes ou responsáveis receberam um texto impresso contendo informações detalhadas sobre o que estava sendo proposto e, caso estivessem de pleno acordo com estudo, assinavam o Termo de Consentimento Pós-Informação (Anexo 1).

4.4 Variáveis em Estudo

As variáveis em estudo foram:

- níveis séricos de TSH e PRL nas amostras coletadas imediatamente antes do estímulo (TSH 0' e PRL 0'), 30 minutos após o estímulo (TSH 30' e PRL 30') e 60 minutos após a injeção de TRH (TSH 60' e PRL 60');
- incremento absoluto de TSH (diferença entre o valor do pico sérico e do tempo 0');
- incremento relativo de TSH e PRL (se TSH e PRL estimulados são \geq ao dobro do TSH 0' e PRL 0' respectivamente)
- ocorrência de resposta atrasada de TSH (valor de TSH 60' > TSH 30');
- ocorrência de resposta exagerada de TSH (incremento absoluto > 30 μ UI/ml no sexo feminino e > 15 μ UI/ml no sexo masculino).

4.5 Teste de Estimulação com TRH

O teste de estimulação com TRH não necessita de preparo elaborado. Os pacientes que usavam hormônio tireóideo suspenderam o seu uso por seis semanas (Frohman, 1994). O início dos testes foi entre 8 e 9 horas da manhã. Após a obtenção de um acesso venoso superficial, através de cânula endovenosa (*butterfly*), foram retirados 6 ml de sangue para as dosagens basais. Em seguida injetou-se rapidamente 200 μg de TRH e, 30 e 60 minutos após, foram retiradas as duas amostras restantes de 6ml. O sangue foi coletado em tubos de vidro e deixado coagular em temperatura ambiente. O soro foi separado por centrifugação a 2000 rpm, por 10 minutos, e armazenado a -20°C . As dosagens de TSH e PRL foram realizadas em um só tempo após descongelamento do material em temperatura ambiente. O TRH utilizado neste estudo foi produzido pelo Departamento de Biofísica da Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

Os valores de TSH 0' considerados normais, para homens e mulheres, foram de 0,4 a 4 $\mu\text{UI/ml}$. Foi considerada como resposta adequada de TSH ao TRH um aumento absoluto de pelo menos 6 $\mu\text{UI/ml}$ do valor do TSH 0' (critério 1) (Abucham et al., 1997; Faglia et al., 1973) ou quando o TSH estimulado foi maior ou igual que o dobro do valor do TSH 0' (critério 2) (Wass; Besser, 1995; Abboud, 1986). Foi considerada resposta exagerada de TSH quando o incremento absoluto foi $> 15 \mu\text{UI/ml}$ no homem e $> 30 \mu\text{UI/ml}$ na mulher (Faglia et al., 1973). Foi considerada resposta atrasada de TSH quando $\text{TSH } 60' > \text{TSH } 30'$ (Faglia et al., 1973).

Os valores de PRL 0' considerados normais foram 2,5 a 15 ng/dl para homens e 3 a 20 ng/dl para mulheres (Frohman, 1994; Snyder et al., 1974). Foi considerada como

resposta adequada ao TRH quando a PRL estimulada foi maior ou igual ao dobro do valor da PRL 0' (Wass; Besser, 1995; Frohman, 1994; Faglia et al., 1973).

4.6 Avaliação da Função Tireoideana

Dosagens de tiroxina (T4) e tiroxina livre (T4l) no tempo 0' foram realizadas em todos os pacientes de ambos os grupos. Foram considerados portadores de hipotireoidismo os indivíduos com níveis séricos de T4 inferiores a 4,5 µg/dl e de T4 livre inferiores a 0,8 ng/dl conforme os valores de referência do ensaio utilizado. Nos pacientes com níveis séricos de TSH 0' aumentados foram dosados anticorpos antimicrosomais (AAM). Foram considerados significativos os títulos de AAM superiores a 1:100 (Greenspan, 1997).

4.7 Análise Laboratorial

O TSH foi medido por ensaio imunoenzimático por quimioluminescência (IMMULITE THIRD GENERATION TSH ®, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). O limite inferior de detecção foi de aproximadamente 0,002µUI /ml. Os coeficientes de variação intra-ensaio foram de 13,8 , 6,2 , 3,9 ,e 4,5% para valores médios de TSH de 0,013 , 1,3 , 3,8 e 20,3 µUI/ml respectivamente. Os coeficientes de variação inter-ensaio foram de 17,5 , 10 , 8,9 e 8% para valores médios de TSH de 0,016 , 1,1 , 3,6 e 22,7 µUI/ml respectivamente. Este ensaio seguiu os padrões do 2nd IRP 80/558 .

A PRL foi analisada por ensaio imunoenzimático por quimioluminescência (IMMULITE-PROLACTIN ®, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). Os limites de detecção variaram de 0.5 a 150 ng/dl (10,6 a 3.180 mUI/l) e os coeficientes de variação intra-ensaio foram de 6,8 , 6,1 , e 5,7% para valores médios de PRL de 8 , 16,3 e 36,3 ng/ml respectivamente. Os coeficientes de variação inter-ensaio foram de 9,6 , 0,5 , 6,4% para valores médios de PRL de 14,1 , 22,2 e 51ng/ml respectivamente. Este ensaio segue os padrões do 3rd IS 84/500.

O T4 e o T4 livre foram medidos por ensaio imunoenzimático por quimioluminescência (IMMULITE TOTAL T4® e IMMULITE FREE T4®, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) com intervalos de detecção de 1 a 24 µg/dl e de 0,15 a 6 ng/dl, respectivamente.

Anticorpos anti-microsossomais foram dosados por aglutinação indireta com técnica de microtitulação (SERODIA-AMC ®, Fujirebio, Inc. Shinjuku-Ku, Tokio, Japan), sendo considerados significativos os títulos iguais ou maiores que 1:100.

4.8 Análise Estatística

Na análise estatística dos dados utilizou-se os programas EPI INFO 6.04 e SPSS v6. Como os dados não apresentaram distribuição normal, foram empregados testes não paramétricos e as medianas utilizadas para a realização dos cálculos (Fletcher; Fletcher; Wagner, 1989). Os testes utilizados foram: Teste U de Wilcoxon- Mann-Whitney, Qui-quadrado, Teste exato de Fisher e Teste de Wilks de análise de variância para medidas

repetidas. Os resultados foram expressos como medianas seguidos dos valores mínimo e máximo do intervalo. O nível de significância adotado foi de 5% com um poder de teste de 80%.

5 RESULTADOS

Os valores individuais de TSH, PRL, T4, T4 l e AAM dos pacientes estudados encontram-se no Anexo 2.

5.1 Hormônio Estimulador da Tireóide (TSH)

A análise comparativa entre os três tempos do teste com TRH mostrou que a mediana dos valores do TSH 0' sérico foi 3,85 μ UI/ml para o grupo SV (mínimo de 0,64 μ UI/ml e máximo de 16 μ UI/ml) e 4,3 μ UI/ml para o grupo SC (mínimo de 0,07 μ UI/ml e máximo de 16 μ UI/ml). A mediana dos valores séricos do TSH 30' foi 16,8 μ UI/ml para o grupo SV (mínimo de 0,43 μ /ml e máximo de 5 μ UI/ml) e 20,4 μ UI/ml para o grupo SC (mínimo de 1,04 μ UI/ml e máximo de 67,95 μ UI/ml). A mediana dos valores séricos do TSH 60' foi 16,3 μ UI/ml para o grupo SV (mínimo de 0,47 μ UI/ml e máximo de 73,5 μ UI/ml) e 21,3 μ UI/ml para o grupo SC (mínimo de 0,7 μ UI/ml e máximo de 72,2 μ UI/ml). Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de TSH, nos três tempos do teste, entre os dois grupos de pacientes (Tabela 1, Figura 1).

Quando analisou-se o tempo 0' dos pacientes estudados, observou-se que 11

pacientes (50%) do grupo SV (n=22) apresentaram TSH 0' aumentado. Os outros 11 pacientes apresentaram TSH 0' dentro da normalidade ou diminuído. No grupo SC (n=31), 18 pacientes (58,1%) apresentaram TSH aumentado e 13 (41,9%) apresentaram níveis de TSH 0' normais ou diminuídos. A análise estatística deste achado não mostrou diferença significativa entre os dois grupos.

Ao avaliar-se os pacientes com TSH 0' aumentado verificou-se que 9 pacientes SV (81,9%) e 13 pacientes SC (72,2%) eram portadores de hipotireoidismo, considerando níveis de T4 inferiores a 4,5 µg/dl e de T4l inferiores a 0,8 ng/dl. Destes, apenas os pacientes 16 e 18 do grupo SV apresentaram AAM circulantes (1:400 e 1:100 respectivamente).

Considerando o critério 1 de resposta ao TRH (incremento de pelo menos 6 µUI/ml em relação ao valor do tempo 0'), 18 pacientes SV (81,8%) apresentaram resposta e 4 pacientes (18,2%) não responderam. No grupo SC, 26 pacientes (83,9%) apresentaram resposta adequada ao teste enquanto que 5 pacientes (16,1%) não responderam. Não houve diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 2).

Considerando o critério 2 de resposta ao TRH (incremento de pelo menos duas vezes o valor do tempo 0'), 20 pacientes SV (90,9%) responderam adequadamente e 2 pacientes não responderam (9,1%). No grupo SC, 29 pacientes (93,5%) responderam ao teste e 2 (6,5%) não responderam. Não houve diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 3).

O paciente 13 (SC) apresentou resposta adequada do TSH considerando o critério 2

de resposta (incremento de TSH \geq ao dobro do valor de TSH 0'), entretanto, o nível de TSH 0' foi menor que o limite inferior de normalidade do ensaio e as respostas estimuladas (TSH 30' e TSH 60') foram próximas do limite inferior de normalidade do TSH sérico.

Ao analisar-se os níveis séricos de TSH 30' e TSH 60' observou-se que 11 pacientes SV e 13 pacientes SC apresentaram resposta atrasada do TSH ao TRH (TSH 60' > TSH 30'). Não houve diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 4).

A análise da magnitude do incremento absoluto de TSH mostrou que 8 pacientes SV e 14 pacientes SC apresentaram resposta exagerada do TSH (incremento > 30 μ UI/ml na mulher e > 15 μ UI/ml no homem). Não houve diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 5).

Quando avaliou-se o subgrupo de pacientes com TSH 0' aumentado observou-se que 8 pacientes SV (72,7%) e 12 SC (66,6%) apresentaram resposta exagerada do TSH. Constatou-se também que 9 pacientes SV (81,3%) e 8 pacientes SC (44,4%) apresentaram resposta atrasada do TSH ao TRH.

TABELA 1

Comparação da resposta do TSH nos três tempos do teste de estimulação com TRH

Tipo de sela túrcica	Tempo		
	TSH 0' μUI/ml (variação)	TSH 30' μUI/ml (variação)	TSH 60' μUI/ml (variação)
SV	3,85 (0,64-16)	16,80 (0,43-75)	16,30 (0,47-73,5)
SC	4,30 (0,97-15)	20,40 (1,04-67,95)	21,30 (0,7-72,2)
p*	NS	NS	NS

Os resultados estão expressos como mediana seguidos do intervalo de variação entre parênteses.

NS= não significante, * Teste de Mann-Whitney

TSH= hormônio estimulador da tireóide

SV= sela vazia, SC= sela cheia

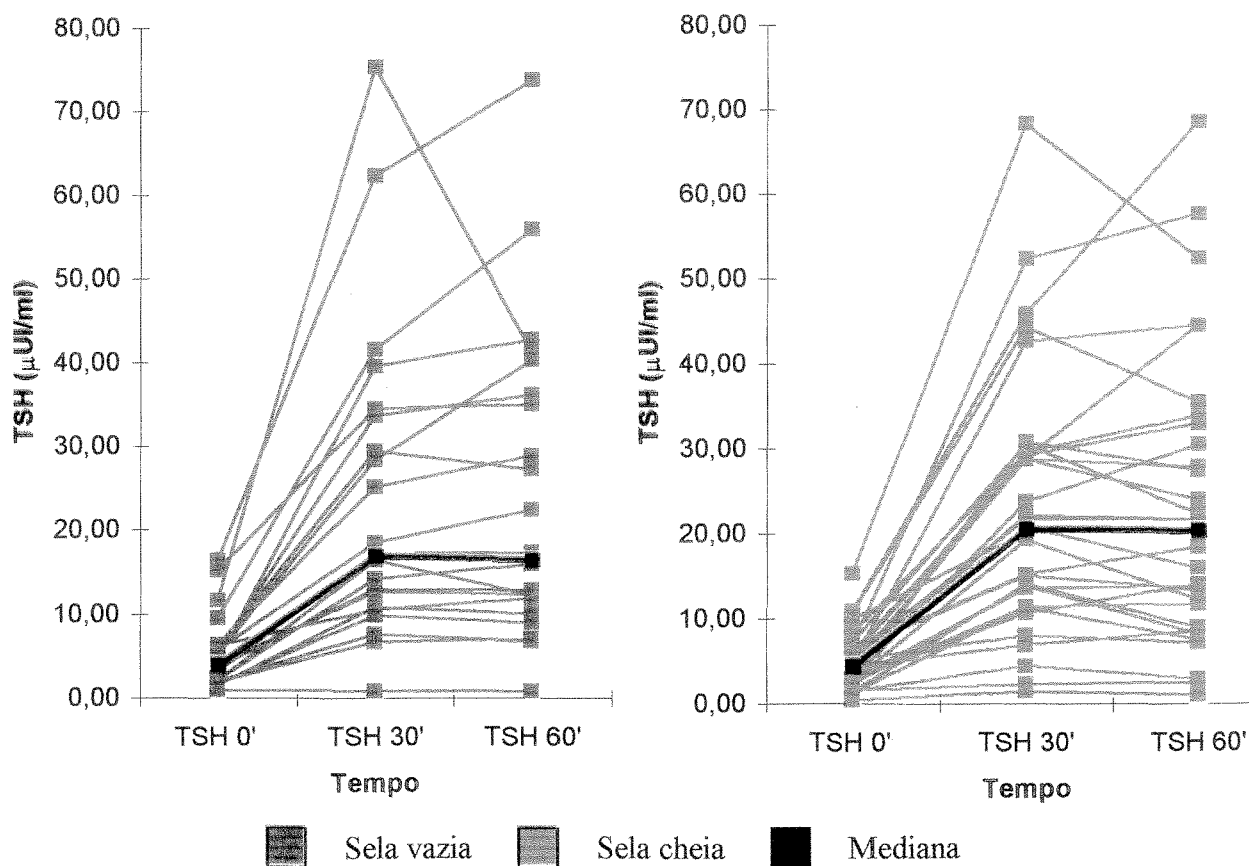


Figura 1: Respostas individuais do TSH ao estímulo com TRH nos grupos SV e SC

TABELA 2
Resposta do TSH ao estímulo com TRH – Critério-1

Resposta do TSH	SV n (%)	SC n (%)	p*
Incremento do TSH igual ou superior a 6 μ UI/	18 (81,8)	26 (83,1)	NS
Incremento do TSH inferior a 6 μ UI/ml	4 (18,2)	5 (16,1)	NS
Total	22 (100)	31 (100)	

NS= não significante, * Teste Exato de Fisher

TSH= hormônio estimulador da tireóide, TRH= hormônio liberador do TSH

SV= sela vazia, SC= sela cheia

TABELA 3
Resposta do TSH ao estímulo com TRH – Critério 2

Resposta do TSH	SV n (%)	SC n (%)	p*
Incremento igual ou superior ao dobro do valor basal	20 (90,9)	29 (93,5)	NS
Incremento inferior ao dobro do valor basal	2 (9,1)	2 (6,5)	NS
Total	22 (100)	31 (100)	

NS= não significante, * Teste Exato de Fisher

TSH= hormônio estimulador da tireóide, TRH= hormônio liberador do TSH

SV= sela vazia, SC= sela cheia

TABELA 4
Resposta atrasada do TSH ao estímulo com TRH

Resposta do TSH	SV		SC		p*
	n	(%)	n	(%)	
TSH 60' > TSH 30' (atrasada)	11	(52,4)	13	(41,9)	NS
TSH 60' ≤ TSH 30' (normal)	10	(47,6)	18	(58,1)	NS
Total	21	(100)	31	(100)	

NS= não significante, * Teste do Qui-quadrado

TSH= hormônio estimulador da tireóide, TRH= hormônio liberador do TSH

SV= sela vazia, SC= sela cheia

TABELA 5
Resposta Exagerada do TSH ao TRH

Resposta do TSH	SV		SC		p*
	n	(%)	n	(%)	
Resposta exagerada #	8	(57,1)	14	(45,1)	NS
Ausência de resposta exagerada	14	(42,8)	17	(54,8)	NS
Total	22	(100)	31	(100)	

NS= não significante, * Teste do Qui-quadrado

TSH= hormônio estimulador da tireóide, TRH= hormônio liberador do TSH

SV= sela vazia, SC= sela cheia

Resposta exagerada = incremento absoluto > 30 µUI/ml no sexo feminino e > 15 µUI/ml no sexo masculino

5.2 - Prolactina

Analisando-se os três tempos do teste com TRH verificou-se que a mediana dos valores séricos da PRL 0' foi 10,95 ng/dl para o grupo SV (mínimo de 0,6 ng/dl e máximo de 55,3 ng/dl) e 11,8 ng/dl para o grupo SC (mínimo de 0,5 ng/dl e máximo de 54,5 ng/dl) e). A mediana dos valores séricos da PRL 30' foi 32,05 ng/dl para o grupo

SV (mínimo de 1,6 ng/dl e máximo de 76,8 ng/dl) e 34 ng/dl para o grupo SC (mínimo de 0,57 ng/dl e máximo de 96,9 ng/dl). A mediana dos valores séricos da PRL 60' foi 24,15 ng/dl para o grupo SV (mínimo de 1,2 ng/dl e máximo de 80,3 ng/dl) e 22,9 ng/dl para o grupo SC (mínimo de 0,5 ng/dl e máximo de 86,6 ng/dl). Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de PRL, nos três tempos do teste, entre os dois grupos (Figura 2, Tabela 6).

Quando analisou-se o tempo 0' verificou-se que 7 pacientes SV (31,8%) apresentaram valores séricos da PRL 0' aumentada e 15 (68,2%) apresentaram valores normais ou diminuídos. No grupo SC, 9 pacientes (29%) apresentaram PRL 0' aumentada e 22 (71%) apresentaram PRL 0' normal ou diminuída. Não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Ao analisar-se a resposta da PRL ao TRH verificou-se que 14 pacientes SV (63,6%) apresentaram resposta adequada da PRL (incremento \geq ao dobro da PRL 0') e 8 pacientes SC (36,4%) não responderam. No grupo SC, 22 pacientes (71%) apresentaram resposta e 9 (29%) não responderam.. Não houve diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 7).

No grupo de pacientes que não apresentou resposta da PRL ao estímulo com TRH, 3 pacientes SV (pacientes 2, 11, 16) e 3 pacientes SC (pacientes 1, 10, 30) apresentaram níveis de PRL 0' aumentados (>15 ng/dl no homem e >20 ng/dl na mulher). Os pacientes 7, 15 e 20 (SV) e os pacientes 5 e 20 (SC) apresentaram níveis de PRL 0' normais ou próximos ao limite superior da normalidade e incremento de PRL próximo ao dobro do valor da PRL 0'.

TABELA 6

Comparação da resposta da PRL nos três tempos do teste de estimulação com TRH

Tipo de sela	Tempo		
	PRL 0'	PRL 30'	PRL 60'
túrcica	ng/dl (variação)	ng/dl (variação)	ng/dl (variação)
SV	10,95 (0,6-55,3)	32,05 (1,6-76,8)	24,15 (1,2-80,3)
SC	11,80 (0,5-54,3)	34 (0,57-96,9)	22,90 (0,5-86,6)
p*	NS	NS	NS

Os resultados estão expressos em mediana seguida do intervalo de variação entre parênteses.

NS= não significante, * Teste de Mann-Whitney

PRL= prolactina, TRH= hormônio liberador do TSH

SV= sela vazia, SC= sela cheia

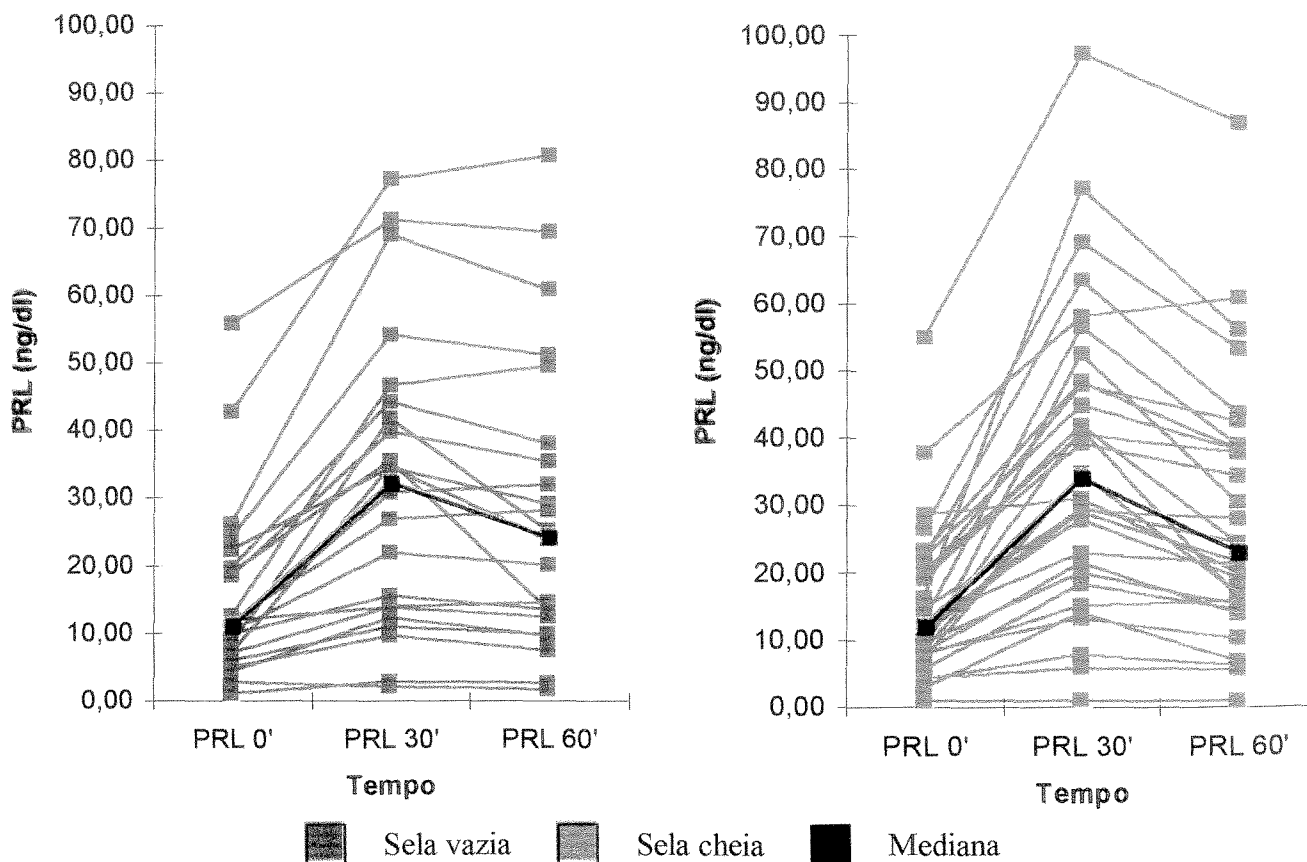


Figura 2: Respostas individuais da PRL ao estímulo com TRH nos grupos SV e SC

TABELA 7
Resposta da PRL ao estímulo com TRH

Resposta do PRL	SV n (%)	SC n (%)	p*
Incremento da PRL igual ou superior ao dobro do valor basal	14 (63,6%)	22 (71%)	NS
Incremento da PRL inferior ao dobro do valor basal	8 (36,4%)	9 (29%)	NS
Total	22 (100%)	31 (100%)	

NS= não significante, * Teste do Qui-quadrado
 PRL= prolactina, TRH= hormônio liberador do TSH
 SV= sela vazia, SC= sela cheia

5.3 Deficiência combinada de GH, TSH e PRL

Ao avaliar-se as associações de múltiplas deficiências hormonais nos pacientes estudados observou-se que 2 paciente SV (pacientes 13 e 17) e dois pacientes SC (pacientes 15 e 23) apresentaram deficiência combinada de GH, TSH e PRL. A análise estatística não mostrou diferença significativa entre os dois grupos.

O paciente 17 (SV) apresentou também deficiência de ACTH, diagnosticada indiretamente pelo teste de hipoglicemia insulínica na avaliação inicial desse paciente.

6 DISCUSSÃO

Embora não se conheça com precisão a prevalência de SV nos pacientes com nanismo hipofisário, este trabalho confirma a freqüência elevada dessa anormalidade nesse grupo de pacientes. A ausência de predomínio do sexo feminino e o achado de sela túrcica não aumentada de volume nos pacientes em estudo fortalecem a hipótese de que a SV, nessa população, tenha uma patogênese diferente da do adulto, como já sugerido por outros autores (Arie et al., 1997; Bergeron, 1979).

Não houve diferença significativa na resposta do TSH e da PRL ao estímulo com TRH entre os dois grupos de pacientes, mesmo utilizando-se dois critérios de resposta para o TSH. Uma possível explicação para este achado talvez seja a localização diferenciada das células secretoras da adeno-hipófise. Aproximadamente 40 a 50% das células da hipófise são somatotrofos localizados nas porções laterais e periféricas da hipófise (Ross; Rowrell, 1989; Greenspan, 1997); 15 a 20% são corticotrofos, 10 a 15% são gonadotrofos, 10 a 20% são lactotrofos dispersos entre os cordões das outras células e menos de 10% são tireotrofos localizados na porção centro-medial da hipófise (Ross; Rowrell, 1989). Em vista dessas características histológicas é possível inferir que a deficiência de GH seja a deficiência hormonal mais freqüente na SV por ter o somatotrofo uma localização mais periférica e ser, portanto, mais vulnerável, com maior probabilidade

de ser lesado em decorrência de alguma injúria à hipófise. Em contrapartida, os tireotrofos e lactotrofos, por estarem localizadas na intimidade da hipófise, estão mais protegidos, sendo menos acessíveis às injúrias hipofisárias.

O achado de níveis basais aumentados de TSH em pacientes com hipotireoidismo central está descrito por vários pesquisadores (Abucham et al., 1997; Bjerre, 1990; Petersen et al., 1978; Patel; Burger, 1973; Yogesh; Burger, 1973). Valores aumentados de TSH $0'$ foram encontrados em 50 % dos pacientes SV e em 58 % dos SC. Todos os pacientes eram portadores de hipotireoidismo, exceto 2 pacientes SV e 5 SC. Em apenas 2 desses pacientes a dosagem de AAM foi positiva. Esses dois indivíduos apresentaram também PRL $0'$ aumentada e resposta exagerada de TSH ao TRH, ambas as características descritas em pacientes com hipotireoidismo primário (Greenspan, 1997). Considerando esses achados, é possível que esses dois pacientes possuam patologia tireoideana concomitante, mesmo com títulos baixos de AAM. O uso prévio de hormônio tireóideo pode ter contribuído para a baixa titulação de AAM (Greenspan, 1997). No entanto, os níveis de TSH sérico nesses pacientes foram proporcionalmente baixos em relação aos valores encontrados habitualmente no hipotireoidismo primário (Abucham et al., 1997) e a elevação apenas marginal do TSH $0'$ sugere que o aumento de PRL $0'$ não seja decorrente de hipotireoidismo primário. Todos os demais pacientes apresentaram ausência de AAM circulantes, o que torna improvável a presença de patologia tireoideana concomitante nesses indivíduos, já que a tireoidite de Hashimoto é a causa mais freqüente de hipotireoidismo primário na faixa etária pediátrica, fora do período neonatal.

Considerando o papel do TSH no controle da função tireoideana, os níveis de TSH

no hipotireoidismo central deveriam estar, teoricamente, diminuídos (Abucham et al., 1997; Patel; Burger, 1973; Beck-Peccoz et al., 1985). Esta aparente discrepância tem sido explicada por estudos que mostram TSH circulante com atividade biológica diminuída nesses pacientes (Petersen et al., 1978). Acredita-se que essa anormalidade seja causada por deficiência de TRH, já que a sua administração é capaz de aumentar os níveis séricos e a atividade biológica do TSH (Faglia, 1983). O achado de PRL 0' aumentada e de resposta exagerada do TSH em aproximadamente 50% dos pacientes com TSH 0' aumentado e a presença de resposta atrasada do TSH na maior parte desses pacientes (70%) também sugerem a existência de disfunção hipotalâmica como causa da elevação do TSH sérico.

Estudo recente em dez pacientes portadoras de Síndrome de Sheehan (Abucham et al., 1997) observou que 30% delas apresentavam níveis aumentados de TSH basal. Em uma delas foi identificada disfunção tireoideana concomitante pela presença de anticorpos anti-microsossomais circulantes. Como a Síndrome de Sheehan é considerada modelo de deficiência hipofisária intrínseca (Whitehead, 1963), onde os níveis circulantes de TSH estariam teoricamente diminuídos, os achados desse estudo geram incerteza quanto ao local primário da disfunção determinante do aumento de TSH observado em pacientes com hipotireoidismo central. O distúrbio básico talvez envolva tanto a hipófise como o hipotálamo, com suas influências recíprocas.

Os quatro pacientes que apresentaram ausência de resposta de TSH ao TRH (incremento de TSH < que o dobro do TSH 0') também apresentaram ausência de resposta da PRL ao TRH, o que sugere patologia hipofisária primária nesses indivíduos (Faglia et

al., 1973).

O paciente 13 (SC), embora tenha apresentado resposta do TSH segundo o critério 2, apresentou níveis de TSH 0' muito abaixo do limite inferior de normalidade e pico sérico próximo ao limite inferior, o que coloca em dúvida a integridade da reserva hipofisária de TSH nesse indivíduo.

A presença de resposta atrasada do TSH ao TRH em 50% dos pacientes SV e em 42% dos SC, especialmente na insuficiência hipofisária idiopática, é muito característico de doença hipotalâmica (Faglia et al., 1973). Além disso, 82% os pacientes SV e 61% dos pacientes SC com resposta atrasada de TSH apresentaram TSH 0' aumentado, o que é também indicativo de disfunção hipotalâmica nesses pacientes.

A deficiência de PRL é rara em adultos (exceto na Síndrome de Sheehan) e ainda menos freqüente na criança (Frohman, 1995). Quando presente é forte indicativo de disfunção hipofisária intrínseca (Aron, 1997; Frohman, 1995). Oito pacientes SV e 9 SC apresentaram ausência de resposta da PRL ao TRH (incremento < que o dobro do valor da PRL 0'). A presença de níveis aumentados de PRL 0' em 6 desses pacientes (SV: 2, 11, 16 e SC: 1, 10, 30) exclui deficiência de PRL nesses indivíduos (Aron, 1997). Nos pacientes que apresentaram níveis de PRL 0' próximos ao limite superior de normalidade ou incremento de PRL limítrofe (pacientes SV: 7, 15, 20 e SC: 5, 12, 20) é duvidosa a presença de deficiência de PRL. Os demais pacientes (SV: 13, 17 e SC: 15, 16, 23), de acordo com os critérios utilizados, apresentaram redução da reserva hipofisária de PRL.

A deficiência combinada de GH, TSH e PRL tem sido identificada em pacientes com

anormalidades no gene de PIT-1. Embora as descrições iniciais dessa anormalidade em camundongos mutantes (Li et al., 1990) tenham mostrado deficiência completa de GH, TSH e PRL com níveis séricos indetectáveis desses hormônios, as observações em seres humanos têm mostrado achados heterogêneos resultantes de mutações distintas no gene do PIT-1. Assim, foram identificados indivíduos com deficiência combinada completa de GH, TSH e PRL (Ohta et al., 1992; Radowick et al., 1992), indivíduos com deficiência combinada de GH, PRL e deficiência parcial de TSH (Cohen et al., 1995), indivíduos com deficiência completa de GH e TSH com níveis de PRL 0' no limite inferior de normalidade porém sem resposta ao estímulo com TRH (Cohen et al., 1995) e indivíduos com e sem hipoplasia de hipófise (Pfaffle, 1992)

A presença de deficiência combinada de GH, TSH e PRL em dois pacientes SV (pacientes 13, 17) e em 2 SC (pacientes 15, 23) é indicativo de patologia hipofisária primária nesses indivíduos.

O paciente 13 (SV) e os pacientes 15 e 23 (SC) apresentaram deficiência combinada exclusiva de GH, TSH e PRL. Este achado, mesmo com ausência de hipoplasia de hipófise em dois pacientes, poderia sugerir alguma anormalidade na expressão ou atividade de PIT-1. Pfaffle e colaboradores (1992) observaram 3 indivíduos com mutação no gene de PIT-1 que apresentavam deficiência combinada de GH, PRL e TSH com hipófises de dimensões normais.

A paciente 13 apresentou deficiência combinada dos três hormônios e função normal da tireóide. A ausência de resposta do TSH nesse paciente, na presença de níveis séricos normais de T4 e T4I, pode sugerir uma reserva diminuída de TSH numa hipófise

com atividade tireotrófica maximamente estimulada, que é ainda capaz de manter níveis normais de hormônios tireóideos, mas é incapaz de elevar os níveis séricos de TSH em resposta ao TRH conforme sugerido por Abucham et al. (1997) em caso semelhante.

No paciente 17, entretanto, devido a presença de deficiência de ACTH, é improvável a existência de anormalidade do PIT-1, já que esse fator não está relacionado à regulação dos corticotrofos (Schaufele, 1994).

Considerando o presente estudo, o simples achado de SV em pacientes com nanismo hipofisário não permite nenhuma inferência quanto a provável etiologia das disfunções hormonais observadas nesses indivíduos. No entanto, estudos recentes da anatomia da região hipotálamo-hipofisária em pacientes com deficiência “idiopática” de GH têm mostrado anormalidades que sugerem que a hipoplasia de hipófise observada nesses pacientes tenha-se iniciado na vida embrionária (Triulzi et al., 1994; Marwaha et al., 1992; Bressani et al., 1990; Pellini et al., 1990). Nogueira (1995) estudou 31 pacientes com retardo de crescimento através de ressonância magnética e observou frequência elevada de estreitamento de infundíbulo e de ectopia do lobo posterior da hipófise nos 19 pacientes que apresentavam deficiência de GH. Nesse e em outros estudos (Bressani et al., 1990; Marwaha et al., 1992), não foram observadas frequências elevadas de eventos perinatais adversos, os quais, amiúde, são apresentados como explicações para as anormalidades anatômicas referidas (Bressani et al., 1990; Surtees et al., 1987). Considerando que a sela túrcica continua a se desenvolver independentemente do seu conteúdo, hipófise ou liquor (Aron, 1997), há possibilidade de que alterações no desenvolvimento da hipófise possam originar um espaço na cavidade selar preenchido

progressivamente por liquor. Esses achados sugerem que anormalidades envolvendo talvez o PIT-1, ou outros fatores, possam estar relacionadas à patogênese da SV e da hipoplasia de hipófise observadas em pacientes com nanismo hipofisário.

A realização de estudo por ressonância magnética da região hipotálamo-hipofisária permitiria avaliar com mais precisão o volume hipofisário bem como identificar outras anormalidades anatômicas dessa região, possibilitando talvez uma melhor compreensão da etiologia da SV e da hipoplasia de hipófise nos pacientes com nanismo hipofisário.

7 CONCLUSÕES

- A sela túrcica vazia é uma anormalidade freqüente em pacientes com nanismo hipofisário idiopático.
- Não houve diferenças significativas nas reservas hipofisárias de TSH e PRL e na freqüência de deficiência combinada de GH, TSH e PRL entre os pacientes com nanismo hipofisário com e sem SV, avaliados pelo teste com TRH, para o “n” estudado.
- Elevação discreta dos níveis séricos de TSH basal ocorre freqüentemente em pacientes com nanismo hipofisário, com ou sem SV. Portanto, o achado de hipotireoidismo com TSH discretamente aumentado na avaliação de baixa estatura não implica necessariamente em hipotireoidismo primário, devendo-se excluir disfunção hipotálamo-hipofisária nesses pacientes.
- Os pacientes com TSH 0’ aumentado apresentaram elevada freqüência de PRL 0’ aumentada, de resposta atrasada do TSH e de resposta exagerada do TSH ao estímulo com TRH. Todos esses achados indicam a presença de patologia hipotalâmica primária cuja natureza necessita ser melhor esclarecida.

-
- Três pacientes apresentaram deficiência combinada exclusiva de GH, TSH e PRL, o que sugere a possibilidade de existir alguma anormalidade na expressão ou atividade do PIT-1 e justifica que se realizem estudos de biologia molecular nesses pacientes.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- ABBOUD, C.F. Laboratory Diagnosis of Hypopituitarism. *Mayo Clinic Proceedings*, 1986; v.61, p.35-48.
- ABUCHAM, J. et al. Increased Thyrotrophin Levels and Loss of the Nocturnal Thyrotrophin Surge in Sheehan's Syndrome. *Clinical Endocrinology*, 1997; v.47, p.515-22.
- ALBERTS B. et al. Controle da Expressão Gênica. In: ALBERTS, B. et al. *Biologia Molecular da Célula*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p.401-74.
- ARIE, M.H.A. et al. Regulação Neuroendócrina da Prolactina Hipofisária. *Revista de Ginecologia & Obstetria*, 1997; v.8, n.4, p. 209-13.
- ARON, D.C. Hypothalamus & Pituitary. In: GREENSPAN, F.S. & STREWLER, G.J. *Basic & Clinical Endocrinology*. Stamford: Appleton & Lange, 1997. p. 95-156.
- BECK-PECCOZ, P., et al. Decreased Receptor Binding of Biologically Inactive Thyrotropin in Central Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. 1985; v. 312, p. 1085-90.
- BJERRE, P. The Empty Sella: A Reappraisal of Etiology and Pathogenesis. *Supplementum*, 1990; v.82 n.130, p.7-24.
- BOTELLA, A. F., et al. Primary Empty Sella Turcica: Clinical Aspects and Hormonal Study of 15 Cases. *Anais de Medicina Interna*, 1990; v. 7, n.12, p.654-5.
- BRESSANI N., et al. Evidence of Morphological and Functional Abnormalities in the

- Hypothalamus of Growth-Hormone-Deficient Children. A Combined Magnetic Resonance Imaging and Endocrine Study. *Hormonal Research*, 1990; v.34, p.189-92.
- COHEN, L.E. et al. A "Hot Spot" in the Pit-1 Gene Responsible for Combined Pituitary Hormone Deficiency: Clinical and Molecular Correlates. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995; v.80, p.679-84.
- COSTIGAN, D. C., et al. "The Empty SELLA" in Childhood. *Clinical Pediatrics*, 1983; v.23, p.437-40.
- DEGLI, U.E.C. et al. The Empty Sella Syndrome: Clinical, Radiological and Endocrinologic Analysis in 20 Cases. *Minerva Endocrinology*, 1989; v.14, n.1, p.1-18.
- DI CHIRO, G.; NELSON, K.B. The volume of the sella turcica. *American Journal of Roentgenology*, 1962; v. 87, p. 55-65.
- ELNECAVE, R.H.; LIVI, A.L.; GROSS, J.L. Empty sella syndrome is related to greater growth retardation in growth hormone deficient patients. 75th Annual Meeting of the Endocrine Society (Abstract 78). Las Vegas, Nevada, EUA, 1993.
- FAGLIA, G. et al. Plasma Thyrotropin Response to Thyrotropin-Releasing Hormone in Patients with Pituitary and Hypothalamic Disorders. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1973; v.37, p.595-601.
- FAGLIA, G., et al. Excess of Beta-subunit of Thyrotropin (TSH) in Patients with Idiopathic Central Hypothyroidism due to Secretion of TSH with Reduced Biological Activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1983; v. 56, p. 908-14.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. et al. *Epidemiologia Clinica*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989. 312 p.
- FROHMAN, L.A. Disease of The Anterior Pituitary. In: FELIG, P, BAXTER, J.D., FROHMAN, L.A., *Endocrinology and Metabolism*. New York, 1995, p.289-368.

-
- FROHMAN, L.A. The Anterior Pituitary. In: WYNGAARDEN J.B. et al, eds. *Cecil Text Book of Medicine*. Philadelphia: Saunders, 1994, p. 24-38.
- GALLARDO, E. et al. The Empty Sella: Results of Treatment in 76 Successive Cases and High Frequency of Endocrine and Neurological Disturbances. *Clinical Endocrinology*, 1992; v.37, p. 529-33.
- GOLDIM, J.R. *Manual de Iniciação à Pesquisa em Saúde*. Porto Alegre: Dacasa editora, 1997. 199p.
- GREENSPAN, F.S. The Thyroid Gland. In: GREENSPAN, F.S. & STRWLER, G.J. *Basic & Clinical Endocrinology*. Stamford: Appleton and Lange, 1997. p.192-262.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - Endocrinology and Reproduction. In: GUYTON, A.C. & HALL, J.E. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. p.925-54.
- HICKMAN, P.E. The Effect of Endogenous Somatostatin Upon Human Thyrotrophin (TSH) Secretion. *Hormone and Metabolism Research*, 1992; v.24, n.2, p.73-7.
- HUOT, C. et al. Reduced Pituitary Volume in Children With Short Stature: Clinical and Radiological Correlates. *Hormonal Research*, 1989; v.32, p.113-8.
- INOUE, Y. et al. Pituitary Dwarfism: CT Evaluation of the Pituitary Gland. *Radiology*, 1986; v.159, p.171-3.
- JACKSON, I.M.D. Thyrotrophin Releasing Hormone. *The New England Journal of Medicine*, 1982; v.306, n.3, p.145-55.
- JORDAN R.M.; KENDALL J.W.; KERBER, C.W. The Primary Empty Sella Syndrome: Analysis of the Clinical Characteristics, Radiographic Features, Pituitary Function and Cerebrospinal Fluid Adenohypophysial Hormones. *The American Journal of Medicine*, 1977; v. 62, p. 569-81.
- KRULICH, L. Neurotransmitter Control of Thyrotrophin Secretion. *Neuroendocrinology*,

- 1982; v.35, n.2, p.139-47.
- LI, S. et al. The wars locus mutants three pituitary cell type result from mutation in the pou-domain gen PIT-1. *Nature*, 1990; v. 347, p. 528-33.
- MACHADO, A.B.M. Anatomia Macroscópica do Diencefalo. In: MACHADO, A.B.M. *Neuroanatomia Funcional*. São Paulo: Atheneu, 1993. p.55-8.
- MAHONEY, P.C. Avaliação da Criança com Baixa Estatura. In: MAHONEY, P.C., ed. *Clínicas Pediátricas da América do Norte*. Rio de Janeiro: Interlivros, 1988. p.869-96.
- MARWAHA, R. et al. Hypothalamic-Pituitary Axis by Magnetic Resonance Imaging in Isolated Growth Hormone Deficiency Patient Born by Normal Delivery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992; v.74, n.3, p.654-9.
- MOLITCH, M. E. Neuroendocrinology. In: FELIG, P.; BAXTER, J.D.; FROHMAN, L.A, eds. *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill. 1995. p.221-48.
- MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. Sistema Nervoso. In: MOORE, K.L. and PERSAUD T.V.N. *Embriologia Clínica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1994. p.357-86.
- MORTARA, R.; NORREL, H. Consequences of a Deficient Sellar Diaphragm. *Journal of Neurosurgery*, 1970; v.32, p.565-659.
- NEELON, F.A.; GOREE J.; LEOVITZ, H.E. The Primary Empty Sella: Clinical and Radiographic Characteristics and Endocrine Function. In: *Medicine*, 1973; v.52, n.1, p.73-92.
- NOGUEIRA, R.G. Estudo das Alterações Anatômicas da Região Hipotálamo-Hipofisária pela Resonância Magnética em Pacientes com Retardo do Crescimento [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 1995.
- OHTA, K. et al. Mutations in the Pit-1 Gene in Children with Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1992;

v.189, n.2, p. 851-5.

PARKS, J.S.; ABDUL H. Etiologies of Growth Hormone Deficiency. *Genetic Highlights*, 1995; v.3, n.3, p.3-19.

PATEL, Y.C. & BURGER, H. Serum Thyrotropin in Pituitary and Hypothalamic Hypothyroidism: Normal or Elevated Basal Levels and Paradoxical Responses to Thyrotropin Releasing Hormone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1973; v.37, n.2, p.190-6.

PELLINI, C. et al. Growth Hormone Deficiency in Children Role of Magnetic Resonance Imaging in Assessing Aetiopathogenesis and Prognosis in Idiopathic Hypopituitarism. *European Journal of Pediatrics*, 1990; v.149, p.536-41.

PETERSEN, V.B. et al. The Secretion of Thyrotrophin with Impaired Biological Activity in Patients with Hypothalamic-Pituitary Disease. *Clinical Endocrinology*, 1978; v.8, p.397-402.

PFÄFFLE, R.W. et al. Mutation of the Pou-Specific Domain of Pit-1 and Hypopituitarism without Pituitary Hypoplasia. *Science*, 1992; v.257, p.1118-21.

POCECCO, M. et al. High Frequency of Empty Sella Syndrome in Children With Growth Hormone Deficiency. *Helvetic Paediatric Acta*, 1988; v.43, p.295-301.

RADOVICK, S. et al. A Mutation in the Pou-Homeodomain of Pit-1 Responsible for Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Science*, 1992; v.257, p.1115-7.

RIDGWAY, E.C. et al. Thyrotropin and Prolactin Pituitary Reserve in the "Empty Sella Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1975; v.41, n.5, p.968-72.

ROSENFELD, R.G. Disorders of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor Secretion and Action. In: SPERLING, M.A., ed. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1997. p.117-70.

-
- ROSS, M. H.; ROWRELL, L. J. Glândulas Endócrinas. In: ROSS, M.H. & ROWRELL, L.J. *Histologia: Texto e Atlas*. São Paulo: Panamericana, 1989. p.563-601.
- SASTRE, J. et al.. Sella Turca Vacía Primaria: Evaluación Clínica, Radiológica y Hormonal. *Revista Clinica Española*, 1992; v.191, p.481-484.
- SCHAUFELLE, F. Regulation of Expression of the Growth Hormone and Prolactin Genes. In: IMURA H., ed. *The Pituitary Gland*. New York: Raven Press, 1994. p.91-116.
- SHULMAN, D.I. et al. Hypothalamic-Pituitary Dysfunction in Primary Empty Sella Syndrome in Childhood. *The Journal of Pediatrics*, 1986; v.108, n.4, p.540-4.
- SMITH, S.P. et al. Value of Computed Tomographic Scanning in Patients With Growth Hormone Deficiency. *Pediatrics*, 1986; v.78, p.601-5.
- SNYDER, J.P. et al. Diagnostic Value of Thyrotrophin-Releasing Hormone in Pituitary and Hypothalamic Diseases. *Annals of Internal Medicine*, 1974; v.81, p.751-7.
- STANHOPE, R. et al. High Resolution CT Scan of the Pituitary Gland in Growth Disorders. *Acta Paediatr Scand*, 1986; v.75, p.779-86.
- STEVEN, P.S. et al. Value of Computed Tomographic Scanning in Patients with Growth Hormone Deficiency. *Pediatrics*, 1986; v. 78, p. 601-5.
- STYNE, D.M. Growth. In: GREENSPAN, F.S. & STREWLER, G.J. *Basic & clinical Endocrinology*. Stamford, Appleton & Lange, 1997, p.157-91.
- SURTEES, R. et al. Association of Adverse Perinatal Events With an Empty Sella Turcica in Children With Growth Hormone Deficiency. *Hormone Research*, 1987; v.28, p.5-12.
- TAYLOR, S. High Resolution Computed Tomography of the Sella. *Radiologic Clinics of North America*, 1982; v.20, p.207-35.
- THEILL, L.E. & KARIN, M. Transcriptional Control of GH Expression and Anterior

-
- Pituitary Development. *Endocrine Reviews*, 1993; v.14, n. 6, p.670-89.
- TRIULZI, F. et al. Evidence of a Congenital Midline Brain Anomaly in Pituitary Dwarfs: A Magnetic Resonance Imaging Study in 101 Patients. *Pediatrics*, 1994; v.93, p.409-16.
- WASS, J.A. & BESSER, M. Tests of Pituitary Function. In: DE GROOT, L.J., et al., eds. *Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1995. p.487-96.
- WHITEHEAD, R. The hypothalamus in post-partum hypopituitarism. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 1963; v. 86, p. 55-67.
- WILKINSON, I.A. et al. Empty Sella Syndrome. *American Journal of Disease in Childhood*, 1982; v.136, p.245-7.
- YOGESH, C.P.; BURGER, H.G. Serum Thyrotropin (TSH) in Pituitary and/or Hypothalamic Hypothyroidism: Normal or Elevated Basal Levels and Paradoxical Responses to Thyrotropin-Releasing Hormone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1973; v.37, p.190-6.
- ZEGHER, F. et al. The Prenatal Role of Thyroid Hormone Evidence by Fetomaternal Pit-1 Deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995; v.80, p.3127-30.
- ZUCCHINI, S. et al. Primary Empty Sella: Differences and Similarities Between Children and Adults. *Acta Paediatric*, 1995; v.84, p.1382-5.

9 ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Este estudo tem por objetivo avaliar as crianças com deficiência de hormônio de crescimento para compreender melhor porque algumas delas crescem menos do que outras e porque muitas apresentam também deficiência de outros hormônios. Acredita-se que alguma anormalidade no funcionamento de uma glândula localizada no cérebro (hipófise) seja responsável pela deficiência desses hormônios. Para realizar esta pesquisa será necessário a realização de um teste hormonal, chamado teste do TRH, que requer a administração endovenosa do hormônio liberador do hormônio estimulante da tireóide (TRH) e que está relacionado às seguintes reações adversas: enjôo discreto transitório, vermelhidão e calor na face, necessidade urgente de urinar, gosto estranho na boca. Não se observaram efeitos colaterais sérios e não há contra-indicação conhecida. Aqueles pacientes que estão utilizando hormônio da tireóide (Puran T4) deverão suspender a medicação por seis semanas. Ao final deste período, alguns pacientes poderão apresentar alguns sintomas, de leve a moderada intensidade, de deficiência de hormônio da tireóide: cansaço, fadiga, aumento da sensação de frio, constipação, pouca disposição, diminuição do rendimento intelectual. Estes sintomas são rápida e plenamente reversíveis com a retomada da medicação. Durante todo o período de retirada os pacientes serão avaliados semanalmente, e se houver alguma alteração significativa no seu bem estar, embora pouco provável, a medicação será imediatamente reiniciada. Após este período de seis semanas, o paciente realizará o teste com TRH e, logo após, retomará o uso do Puran-T4(R).

Com relação à coleta de sangue é importante mencionarmos que além do desconforto da punção venosa não se tem observado conseqüências maiores, locais ou sistêmicas.

Pelo presente Consentimento Pós-informação, declaro que fui informado, de forma clara e detalhada, dos objetivos e da justificativa dos procedimentos a que serei submetido, dos riscos, desconfortos e dos potenciais benefícios que o presente Projeto de Pesquisa poderá trazer no esclarecimento das causas da deficiência do hormônio de crescimento e de outros hormônios produzidos pela hipófise.

Fui igualmente informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do

estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento;

- da segurança de que não serei identificado e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade;

- do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar participando;

- da disponibilidade de tratamento médico e a indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos à minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa;

- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador responsável por este Projeto de Pesquisa é César Geremia sob orientação da Dra. Regina Helena Elnecave, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde desta instituição em 11 de março de 1996.

Data:...../...../.....

Nome e assinatura do paciente

Nome e assinatura do responsável legal, quando for o caso.

Assinatura do pesquisador responsável.

Assinatura do orientador do Projeto.

ANEXO 2 - CARACTERÍSTICAS E RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES SV E SC

SELA VAZIA															
PACIENTE	IDADE NO TESTE (ANOS)	IDADE NA TC* (ANOS)	SEXO	TSH0	TSH30	TSH60	PRL0	PRL30	PRL60	T4	T4L	AR*		RE*	RA*
												TSH**	PRL		
1	26	14	M	4,2	39,2	42,4	19,1	43,7	37,6	4,4	0,6			+	+
2	14	13	M	9,1	41,2	55,6	42,2	76,8	80,3	3,7	0,61		+	+	+
3	12	10	M	2,2	-	12	9,75	21,4	19,7	2,6	0,53				
4	13	11	M	16	62	73,5	11,4	26,3	27,8	2,5	0,27			+	+
5	21	14	M	14,8	34,1	34,7	6,6	13,4	14,2	2	0,5				+
6	23	15	M	5,2	33,3	35,8	23,5	53,7	50,8	3	0,72			+	+
7	19	16	M	3,5	12,3	12	5,4	10,5	9,4	8,1	0,88		+		
8	16	2	M	1,61	7,2	6,37	4,5	9,1	7	8,6	1,3				
9	16	9	M	1,56	6,3	6,7	10,5	30,2	31,6	7	0,97				+
10	7	5	M	1,33	9,4	8,6	3,8	11,8	9,2	8,7	1,3				
11	34	31	M	5,4	18,1	22,1	55,3	70,7	69	2,4	0,45		+		+
12	14	9	F	1,63	16	12	7,8	41,3	24,8	7,3	1,4				
13	12	12	F	0,64	0,43	0,47	2,3	1,6	1,2	9,4	1,2	+	+		
14	7	7	M	1,8	13,8	15,6	18	39,3	35	5,2	1,4				+
15	15	10	M	3,3	12,6	12,5	9,3	15	13,1	6,4	0,9		+		
16	21	13	M	6	24,8	28,5	21,8	33,9	28,7	4	0,5		+	+	+
17#	11	9	M	5,8	10,1	11,5	11,4	13,3	12	3,7	0,5	+	+		
18	17	16	M	4,9	28	40	25,6	58,5	60,5	4,4	0,45			+	+
19	14	13	M	5,6	29,1	26,9	6,5	34,05	23,5	11,5	1,3			+	
20	9	8	M	11,3	>75	41	18,4	35	13,2	12	1,3		+	+	
21	22	19	M	1,13	10,4	9,7	0,6	2,4	2,2	7	1,4				
22	14	13	M	2,77	16,8	17	12,1	46,2	49,1	7,4	1,1				+
SELA CHEIA															
1	9	4	M	15	67,95	52,1	28,2	30,5	19,7	10,6	1,4		+	+	
2	12	7	M	1,86	13,5	7,87	9	40,9	16	9,2	1,6				
3	9	9	F	5,36	21,4	21,3	11,8	27,4	18,8	8,8	1,3				
4	17	9	M	4,2	21,8	21,3	5,2	17,9	14,1	5,3	0,81			+	
5	14	12	M	2,6	13,2	13,5	14,4	28,5	21,2	9,9	1,7		+		+
6	15	15	M	4,3	42,2	44,2	26,1	68,8	52,9	3,9	0,38			+	+
7	10	8	F	6,6	52	57,4	15,8	76,8	55,8	5	0,56			+	+
8	14	8	M	1,16	4,1	2,6	2,3	13,6	6,4	10,2	1,3				
9	16	15	M	2,3	18,9	11,9	8,1	34	22,9	11,5	1,5			+	
10	10	12	M	7,9	29,2	33,5	37,3	57,6	60,5	1,9	0,37		+	+	+
11	11	9	M	5,6	28,4	23,7	9,2	19,5	14,8	5,3	1			+	
12	12	12	M	2,4	11	11,4	12,6	22,5	20,8	3,6	0,36		+		+
13	9	8	M	0,068	1,04	0,7	7,7	21,05	13,55	7	1,1				
14	9	3	M	5,97	14,7	13	12,4	56,2	38,6	7,9	1,3				
15	18	10	M	1,2	1,9	2,17	3,8	5,4	5,2	3,8	0,5	+	+		
16	14	14	M	4,9	20,4	15,6	7,7	12,7	9,8	6,9	1,2		+	+	
17	15	15	F	10,3	44	35,1	22,8	47,9	38	6,5	0,8			+	
18	15	10	F	0,95	13,7	8,6	18,6	41,5	23,95	6,6	0,73				
19	13	7	M	6,8	30,1	22	21,6	63,1	43,2	7,5	1,1			+	
20	7	3	M	4	6,5	8,16	3,7	7,35	5,75	6,1	0,7		+		+
21	17	10	M	2,03	10,3	13,7	7,3	14,6	15,4	4,9	0,71				+
22	16	13	M	9,5	19,8	20,2	19	38,7	34	1,1	<0,2				+
23	17	10	M	4,8	7,66	6,83	<0,5	0,57	<0,5	1,7	0,36	+	+		
24	12	7	F	10,5	45,5	68,3	19,8	40	37,4	3,1	0,36			+	+
25	19	12	F	2,5	23,4	30,1	11	29,2	24	5,3	0,53				+
26	15	14	M	0,89	10,9	7,22	6,7	34,3	16,65	9,3	1,1				
27	13	7	M	4	28,4	27,5	10,4	28,7	27,6	5,4	0,75			+	
28	20	12	M	2,6	30,4	27,1	8	52,2	30	2,7	0,58			+	
29	20	17	M	5,13	28,6	44,2	18,8	47,6	42,1	1,5	0,39			+	+
30	15	8	F	5,27	28,8	32,6	54,3	97	86,6	3,6	0,43		+		+
31	27	20	M	6,2	14,8	18,1	21,8	44,4	37,9	5,9	0,58				+

TC= Tomografia computadorizada, AR= Ausência de resposta ao TRH, RE = Resposta exagerada, RA= Resposta atrasada do TSH
 #= Paciente com deficiência combinada de GH, TSH, PRL e ACTH **TSH= Considerando critério 2