

# RESULTADOS DO TRATAMENTO DO NANISMO HIPOFISÁRIO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Lisandra Pedroso da Silva\*; Fabiane Pienis Callegaro\* Ênio Silveiro do Canto\*; Regina Helena Elnecave\*.

## INTRODUÇÃO

O nanismo hipofisário é a baixa estatura causada pela secreção insuficiente de Hormônio do Crescimento (GH). Em aproximadamente 75% dos casos, ainda não se identificam causas orgânicas para a deficiência de GH (DGH). No restante, neoplasias, trauma, doenças inflamatórias, infecciosas, radiação, genéticas, podem explicar a síndrome.<sup>1</sup>

A DGH pode ser classificada como congênita ou adquirida, isolada ou combinada com outras deficiências de hormônios hipotálamo-hipofisários.

As características clínicas da DGH estão relacionadas com a idade de início, etiologia e gravidade. Baixa estatura com diminuição da velocidade de crescimento, relação entre os segmentos corporais normal, atraso da idade óssea. Na DGH grave, observa-se fronte olímpica, maxilares pequenos, face de boneca, voz com tonalidade elevada, pele e cabelos finos, obesidade troncular, mãos e pés pequenos. A DGH congênita pode ser suspeitada quando há retardo de crescimento intra-uterino, parto pélvico, icterícia prolongada, hipoglicemia neonatal, micropênis e defeitos de linha média.<sup>1,2</sup>

A avaliação consiste na identificação dos dados antropométricos, na medida dos níveis séricos de GH e IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina), na realização de métodos de imagem - tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética de região hipotálamo-hipofisária. Outras causas orgânicas ou doenças crônicas que possam causar déficit de crescimento devem ser investigadas.<sup>1,3,5</sup> A medida do GH é feita após estímulos farmacológicos - Clonidina, Insulina, Glucagon, L-Dopa, Arginina, GHRH.<sup>2,5</sup> A dosagem isolada do GH não tem valor diagnóstico devido à secreção pulsátil desse hormônio e não é reprodutível no mesmo indivíduo.<sup>1,2</sup> O paciente é considerado deficiente de GH quando, em dois testes de estímulo, o GH não atingir o valor de 10ng/ml (radioimunoensaio). Os demais eixos neuro-endócrinos devem ser avaliados e caso haja outra deficiência concomitante, ou lesão hipotálamo-hipofisária documentada, apenas um teste de estímulo não responsivo é suficiente para o diagnóstico.<sup>3,5,7</sup>

O tratamento consiste na administração de hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH), visando o crescimento com objetivo de altura final no padrão familiar. Se houver deficiência de outros hormônios, a reposição

desses é essencial. A dose de (rhGH) é calculada em relação ao tamanho do indivíduo (peso ou superfície corporal). A via mais utilizada é a subcutânea.<sup>2,5,8</sup>

Desde 1988, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) atende os portadores de nanismo hipofisário de todo o Rio Grande do Sul, conforme convênio com a Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente do Estado.

Até outubro de 2002, 236 pacientes ingressaram no protocolo de tratamento com (rhGH).

## OBJETIVO

Analisar os resultados dos tratamentos completos do nanismo hipofisário com rhGH, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados os 45 pacientes que completaram o tratamento para nanismo hipofisário no Ambulatório de Endocrinologia do HCPA, desde 1988. O tratamento é encerrado quando os pacientes atingem sua altura quase-final - velocidade de crescimento menor que 2,5 cm /ano e idade óssea maior que 15 anos e 6 meses para meninos e 14 anos para meninas. Para esse trabalho, foram avaliados: sexo, idade ao diagnóstico, diagnóstico (deficiência isolada de GH e panhipopituitarismo), tomografia computadorizada (TC) de hipófise e sela túrcica. Os exames de imagem foram classificados como normais ou alterados: tumores e alterações hipofisárias (hipoplasia, interrupção ou agenesia de haste, sela vazia, defeitos de linha média). Calculou-se o escore Z (número de desvios-padrão distantes da média) das alturas inicial, final, alvo e da idade óssea.<sup>9</sup>

A dose de rhGH empregada foi de 12 a 15 UI/m<sup>2</sup>/semana, divididas em 6 a 7 doses diárias para todos os pacientes do protocolo.

Foi utilizado o Programa SPSS 10.0 para a análise dos dados, Teste-t e ANOVA para as variáveis sexo e resultados tomográficos. O Coeficiente de Correlação e Regressão Linear para as variáveis idade inicial, escores Z das alturas inicial, final e alvo, idade óssea inicial e tempo de tratamento em relação à diferença percentual entre os escores Z da altura final e altura inicial - representando o crescimento relativo obtido durante o tratamento.

\* Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 45 pacientes, 32 eram do sexo masculino (71,11%) e 13, do feminino (28,9%). Em 23, as TCs foram normais e 22, alteradas: 5 - craniofarigioma, 1 - meduloblastoma (DGH por seqüela de radioterapia), 1 - displasia septo-óptica, 9- hipoplasia hipofisária, 5- sela vazia, 1-hidrocefalia e 1-com alteração de núcleos da base. Desses pacientes, 23 apresentavam DGH isolada 22, panhipopituitarismo, dos quais 13 com deficiência de gonadotrofinas.

As características da população que completou o tratamento estão listadas na Tabela 1. A distribuição dos pacientes por sexo no Gráfico 1. Nos Gráficos 2 e 3 estão representados os incrementos de escore Z de altura dos pacientes com nanismo hipofisário tratados. Estão representadas as idades inicial e final, o tempo de tratamento, os escores Z das alturas inicial e final, separados por sexo e diagnóstico.

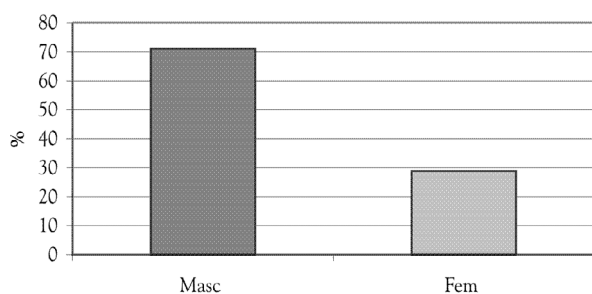


Gráfico 1. Distribuição dos pacientes por sexo.

**Tabela 1. Características dos pacientes tratados**

IDADE INICIAL (ANOS)	13,93 ± 4,77 (4 - 32,85)
IDADE FINAL (ANOS)	19,32 ± 3,53 (14,6 - 35,1)
IDADE ÓSSEA INICIAL (DP)	-4,4 ± 3,05 (-17,0 - -0,11)
ALTURA INICIAL (Z)	-4,23 ± 1,61 (-7,73 - -1,81)
ALTURA FINAL (Z)	-2,31 ± 1,28 (-4,92 - 0,41)
ALTURA ALVO (Z)	-0,86 ± 0,94 (-3,09 - 1,39)
TEMPO DE TRATAMENTO (ANOS)	5,43 ± 2,9 (0,7 - 13,1)

Idades e tempo de tratamento expressos em anos decimais, idades ósseas e alturas em desvios-padrão (DP) e escore Z. Valores de média ± desvio-padrão (mínimo - máximo).

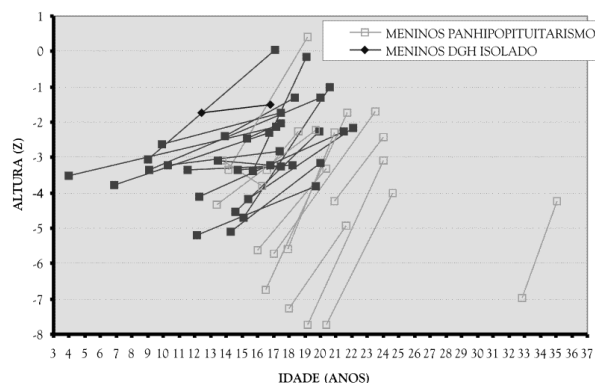


Gráfico 2. Alturas iniciais e finais dos pacientes do sexo masculino.

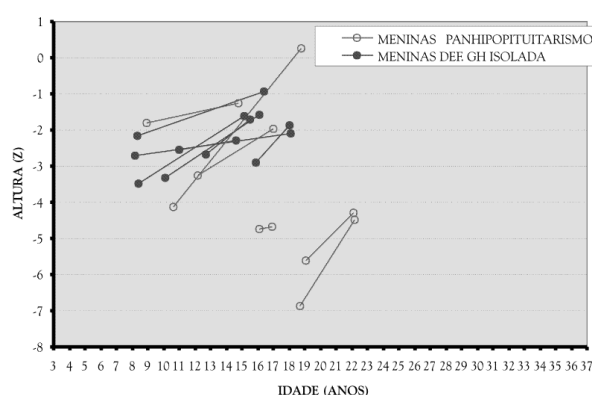


Gráfico 3. Alturas iniciais e finais das pacientes do sexo feminino.

Em nosso estudo não houve diferença no percentual do aumento do escore Z final em relação ao inicial (crescimento relativo) entre os sexos. No estudo de Blethen *et al.*<sup>10</sup> o escore Z das alturas finais também não foram diferentes entre os sexos. Não há predominância de sexo na deficiência de GH, o menor número de pacientes do sexo feminino encaminhado a tratamento pode sugerir viés de referência.

O coeficiente de correlação (*r*) entre idade inicial e escore Z da altura final é de -0,471 (*p*=0,001), quanto mais cedo o início do tratamento, maior estatura (em DP) atingida ao final do tratamento. Este dado está de acordo com a maior parte dos trabalhos sobre tratamento do nanismo hipofisário.<sup>4,10-12</sup> Como poderia ser esperado, *r*=0,503 (*p*= <0,001) entre Z da altura inicial e Z da altura final, quem inicia com maior escore Z, finaliza com maior escore Z.

Não foi significativa a correlação dos escores Z de idade inicial, idade óssea, altura alvo ou tempo de tratamento com o crescimento relativo. Ao observar os 7 pacientes com panhipopituitarismo que ingressaram tardiamente no protocolo de tratamento (a partir dos 18 anos, inclusive com 32 anos) e com idade óssea atrasada (até -17 DP), obtiveram excelentes resultados, ganhando

até 4,64 unidades DP na altura final. Isto demonstra que tratar esses pacientes é eficaz, apesar da idade e do pouco tempo que permanecem em tratamento.

Aqueles pacientes com hipogonadismo associado apresentaram um maior ganho em DP de altura por ano de tratamento em comparação aos demais pacientes. Na literatura há trabalhos controversos alguns mostrando que esses pacientes são mais altos, outros mostrando que não há diferença entre eles e os pacientes com puberdade espontânea.<sup>10,13-16</sup>

A resposta ao tratamento dos nossos pacientes, não foi diferente em relação aos achados tomográficos.

## CONCLUSÃO

Esse trabalho buscou avaliar, nos pacientes com nanismo hipofisário atendidos no HCPA, variáveis possivelmente envolvidas na resposta ao tratamento com hormônio do crescimento. Nenhuma delas, isoladamente ou em conjunto, mostrou resultados significativos em relação ao crescimento relativo. Ressalta-se a importância do diagnóstico precoce e instituição de tratamento aos pacientes com nanismo hipofisário.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reiter OE and Rosenfeld GR. 1998 Normal and Aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberger HM and Larsen PR. *Willams Textbook of Endocrinology*. 9<sup>th</sup>. United States of America. Saunders Company p 1427-1507.
2. Longui AL. 1998 Crescimento Deficiente. Em: Monte O, Longui AL e Calliari LEP. *Endocrinologia para o Pediatra*. 2<sup>a</sup> edição. São Paulo. Editora Atheneu. p 11-18.
3. Gharib H, Saenger PH and Zimmerman D 1998 AACE Clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocrine Practise* Vol.4 n<sup>o</sup>3 168-173.
4. Drake WM, Howwel SJ, Monson JP and Shalet SM. 2001 Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocrine Reviews* 22 (4): 425-450.
5. Growth Hormone Research Society. 2001 Guidelines for diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. *Journal of Pediatrics Endocrinology & Metabolism* 14, 377-388
6. Bright GM, Julius JR, Lima J and Blethen SL. 1999 Growth hormone stimulation test results as predictors of recombinant human growth hormone treatment outcomes: preliminary analysis of the national cooperative growth study database. *Pediatrics*, Supplement 1028-1031.
7. Monson JP and Hindmarsh. 2000 The assessment of growth hormone deficiency in children and adults with particular reference to the transitional Period. *Clinical Endocrinology* 53, 545-547.
8. Schönau E, Westermann F, Rauch F, et al. 2001 A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *European Journal of Endocrinology* 144 13-20.
9. Greulich WW, Pyle SL. 1959 *Radigraphic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford: Stanford Universit Press.
10. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, Lafranchi S, Johanson A. 1997 Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82:418-420.
11. Blethen SL, Compton P, Lippe BM, Rosenfeld RG, August GP, Johanson A. 1993 Factors predicting the reponse to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76:574-579.
12. Hibi I, Tanaka T. 1989 Final height of patients with idiopathic growth hormone deficiency after long-term treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 120:409-415.
13. Hibi T, Tanaka T, Tanae A, et al. 1989 The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final hieght in growth hormone (GH)-treated GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 69:221-226.
14. Bundak R, Hindmarsh PC, Smith PJ, Brook CGD. 1988 Long-term auxologic effects of human growth hormone. *J Pediatr.* 112:875- 879.
15. Price DA, Ranke MB. 1994 Final height following growth hormone treatment. In: Ranke MB, Gunnarsson R, eds. *Progress in growth hormone therapy-5 years of KIGS*. Mannheim: Verlag; 129-144.
16. Schnabel D, Weber B, Gruters A, Helge H. 1995 Normalization of final height in patients with growth hormone deficiency (GHD) in spite of late onset of recombinant growth hormone treatment. *Horm Res.* 44(Suppl 1):274A.