

DEFICIÊNCIA DE GH NAS CRIANÇAS

Reavaliação após conclusão terapêutica

T. Martins, M. Bastos, P. Leitão, L. Barros, L. Ruas, C. Batista, S. Paiva,
M. Carvalheiro, M.M.A. Ruas

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

Objectivo: Avaliação da secreção de GH em doentes que foram submetidos a terapêutica substitutiva de GH na infância. **Doentes e métodos:** Terminaram o tratamento com GH 38 doentes (1980-1997), tendo sido reavaliados 20 doentes (52,6%), 9 do sexo feminino e 11 do sexo masculino. Treze apresentavam uma deficiência isolada (65%), enquanto que sete apresentavam uma deficiência múltipla (35%). Os doentes foram reavaliados 6 meses a 6 anos após terem terminado a terapêutica. A idade média na reavaliação foi de $18,1 \pm 2,6$ anos na deficiência isolada e $20,8 \pm 2,8$ anos na deficiência múltipla. Foram usadas duas provas farmacológicas: a prova da hipoglicémia e a prova da clonidina. **Resultados:** Dos 20 doentes reavaliados, 7 (35%) mantiveram a deficiência de GH. Dos 13 doentes com deficiência isolada apenas um manteve a deficiência, enquanto que dos sete doentes com deficiência múltipla, seis mantiveram a deficiência. **Conclusão:** A reavaliação dos doentes com deficiência de GH tratados com esta hormona, é mandatória para identificar aqueles que poderão beneficiar de uma terapêutica substitutiva na vida adulta.

SUMMARY

GH Deficiency in childhood: reassessment after completing GH therapy

Objective: To assess GH secretion in young adults treated with GH replacement therapy in childhood. **Patients and methods:** From the 38 patients who concluded treatment with GH, we studied 20 (52.6%), 9 girls and 11 boys. Thirteen had Growth Hormone Deficiency (GHD)-65%, while 7 had Multiple Pituitary Hormone Deficiency (MPHD)-35%. The patients were retested within 6 months to 6 years after completing GH therapy. The mean age (\pm SD) at retesting was 18.1 ± 2.6 years for those with GHD and 20.8 ± 2.8 for those with MPHD. At reassessment we performed two provocative tests: insulin tolerance test (ITT) and clonidine test. **Results:** Seven of the 20 patients retested, retained GH deficiency. Of the 13 patients with GHD, only one maintained the deficiency, while of the 7 patients with MPHD, 6 maintained the deficiency. **Conclusion:** Young adults with GH deficiency treated with this hormone should be retested in order to identify those who are truly GH insufficient adults and may benefit from replacement therapy.

INTRODUÇÃO

A hormona de crescimento *Growth Hormone-GH* tem sido utilizada no tratamento das crianças com deficiência desta hormona, permitindo, quando iniciada precocemente, que essas crianças atinjam uma estatura dentro de valores normais^{1,2}. Na prática clínica corrente a GH é suspensa quando as crianças terminam o seu crescimento linear, isto é, quando a idade óssea atinge os 16 anos no sexo masculino e os 14 anos no sexo feminino, ou quando a velocidade de crescimento é inferior a 2 cm/ano ou ainda quando não houve adesão ao tratamento².

Actualmente a deficiência de GH do adulto é uma entidade clinicamente reconhecida e que se caracteriza por diminuição do bem estar psicológico, alterações da composição corporal com aumento da massa gorda em detrimento da massa magra, diminuição da força muscular, da tolerância ao exercício físico, da densidade mineral óssea e dislipidemia, conduzindo a uma maior morbidade e mortalidade cardiovascular²⁻⁷.

A terapêutica com GH em adultos com deficiência desta hormona, passou a constituir mais uma indicação para o uso desta hormona dado que se acompanha de uma melhoria da qualidade de vida e normalização das alterações anteriormente apontadas^{3,5,6,8,9}.

Podemos portanto concluir que se torna mandatório reavaliar os doentes que fizeram terapêutica com GH e que já a suspenderam, de modo, a identificar aqueles que mantêm essa deficiência e que poderão beneficiar de uma terapêutica substitutiva na vida adulta.

DOENTES E MÉTODOS

Entre 1980-1997 terminaram o tratamento com GH 38 doentes, tendo sido reavaliados 20, 9 do sexo feminino e 11 do sexo masculino.

Foram critérios de diagnóstico na infância os critérios auxológicos: estatura < P3; velocidade de crescimento < 4 cm/ano; idade óssea < 2 SDS e critérios bioquímicos: défice total: GH < 5 ng/ml em duas provas farmacológicas; défice parcial: GH > 5 e < 10 ng/ml em duas provas farmacológicas^{1,3,10-12}. As provas farmacológicas mais usadas no diagnóstico foram a prova da hipoglicémia e prova da clonidina^{11,13,16}. Nenhum destes doentes efectuou *priming* por esta não ser uma prática corrente no Serviço na altura em que lhes foi efectuado o diagnóstico. No que diz respeito à etiologia da deficiência 13 doentes apresentavam deficiência isolada de GH (65%) dos quais nove, era idiopática e quatro orgânica (hipoplasia hipofisária). Os restantes sete doentes (35%) apresentavam deficiência múltipla orgânica (dois casos de cra-

niofaringioma, um de displasia septo-óptica, um de radioterapia por glioma do nervo óptico e três de sela turca vazia). Nenhum síndrome de Turner foi incluído.

Até 1987 o tratamento foi efectuado com GH de extracção hipofisária, três vezes por semana por via intramuscular. A partir de 1987 passou-se a utilizar GH recombinante na dose de 0,5-0,7 UI/Kg/semana, por via sub-cutânea, diariamente ao deitar¹¹.

Os critérios para a suspensão da terapêutica foram como já referimos atrás a ausência de adesão, velocidade de crescimento < 2 cm/ano, idade óssea de 16 anos no sexo masculino e de 14 anos no sexo feminino^{11,14}.

As crianças foram reavaliadas 6 meses a 6 anos após a suspensão da terapêutica. A idade média na reavaliação foi de 18,1±2,6 anos (média±DP) na deficiência isolada e 20,8±2,8 anos na deficiência múltipla.

Foram realizadas duas provas de estimulação, a prova da hipoglicémia e a prova da clonidina. Foi no entanto dado mais ênfase à prova da hipoglicémia por ser aquela que melhor avalia a secreção de GH. Considerámos que houve persistência grave de GH, e portanto deficiência de GH do adulto, naqueles indivíduos que apresentavam um pico de GH < 3 ng/ml na prova da hipoglicémia^{2,7,15}. A deficiência de outra hormona hipofisária que não a prolactina reforça o diagnóstico de deficiência de GH do adulto³.

Inicialmente o doseamento de GH foi efectuado por RIA, mas, actualmente é efectuado por IRMA.

Os dados foram analisados estatisticamente com o teste *t* de *student*.

RESULTADOS

Do total dos 20 doentes reavaliados, apenas sete (35%) mantiveram uma deficiência severa de GH. Dos 13 doentes com deficiência isolada apenas um manteve a deficiência enquanto que, dos sete doentes com deficiência múltipla seis a mantiveram. A média dos valores de GH obtida nos períodos anterior e posterior ao tratamento está de uma forma global sumariada nos quadros I, II e III.

Quadro I

Provas farmacológicas	Deficiência isolada idiopática				P
	Pré GH		Pós GH		
	N	média±DP (ng/ml)	N	Média±DP(ng/ml)	
Hipoglicémia	9	4,19±2	9	19,9±12,3	<0,02
Clonidina	7	9,6±4,7	7	11±7,1	ns

Quadro II

Deficiência isolada orgânica					
Provas farmacológicas		Pré GH		Pós GH	P
		N média±DP (ng/ml)	N	Média±DP(ng/ml)	
Hipoglicémia	4	5,57±3,4	3	13,3 ± 11,8	<0,01
Clonidina	1	5,3	4	12,6 ± 14,5	-

Quadro III

Deficiência múltipla					
Provas farmacológicas		Pré GH		Pós GH	P
		N média±DP (ng/ml)	N	Média±DP(ng/ml)	
Hipoglicémia	7	1,2±1,9	7	0,87±1,3	ns
Clonidina	2	Indoseável	4	0,86±0,7	-

Na deficiência isolada verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa dos valores de GH na prova da hipoglicémia, enquanto que, na deficiência múltipla não houve qualquer recuperação da resposta deficiente de GH.

CONCLUSÃO

Na nossa casuística, mantiveram a deficiência, 85,7% dos doentes com deficiência múltipla e apenas 7,7% dos doentes com deficiência isolada. Recuperaram 92,3% dos doentes com deficiência isolada e 14,3% dos doentes com deficiência múltipla.

Podemos portanto presumir que a maior probabilidade de manter essa deficiência ocorre nos doentes com deficiência múltipla orgânica, o que está de acordo com resultados obtidos em outros centros^{2-4,10}.

Em relação aos doentes que recuperaram duas questões se colocam: erro de diagnóstico? ou deficiência transitória de GH⁴? Quanto à probabilidade de se tratar de um erro de diagnóstico esta é real, pelo facto de as provas farmacológicas utilizadas não serem fisiológicas e serem pouco reprodutíveis, apresentando, por isso, uma

grande variabilidade^{1,10}. Outra possibilidade é tratar-se de uma deficiência transitória de GH por imaturidade hipotalâmica no período pré-pubertário e que recuperou durante a puberdade após a exposição às hormonas esteroides sexuais^{2,4,16}.

Em conclusão, é importante reavaliar os doentes com deficiência de GH após terem completado o tratamento dado que uma pequena percentagem irá precisar do tratamento com esta hormona na vida adulta^{2,4}.

BIBLIOGRAFIA

- ROSENFELD RON G: Diagnostic controversy: The diagnosis of childhood Growth Hormone Deficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1994; 80: 1532-1539
- WACHARASINDHU S: Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clinical Endocrinology* 1996; 45: 553-556
- NICOLSON A: The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 311-316
- TAUBER M: Growth Hormone Retesting and Auxological Data in 131 GH Deficient Patients after Completion of Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 352-356
- CHRISTIANSEN J: Adult growth hormone deficiency. *Endocrinologia Metabolismo e Nutrição* 1996; 5: 19-24
- JORGENSEN J: Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. *Clinical Endocrinology* 1996; 45:681-688
- BAPTISTA F: Tratamento de deficiência de somatotrofina no adulto com GH em doses baixas. *Endocrinologia Metabolismo e Nutrição* 1996; 5: 27-30
- FAGULHA A: Deficiência de GH no adulto-tratamento com somatotrofina. *Endocrinologia Metabolismo e Nutrição* 1996; 5: 25-30
- BAPTISTA F: Tratamento da baixa estatura. *Endocrinologia Metabolismo e Nutrição* 1994; 3: 319-326
- ROSENFELD RON. G: Editorial: Is Growth Hormone Deficiency a viable diagnosis? *J Clin. Endocrinol. Metab* 1997; 82:349-351
- BASTOS M: Terapêutica com hormona do crescimento em crianças com deficiência: resultados finais. *Endocrinologia Metabolismo e Nutrição* 1996; 5: 195-201
- FELIG P: Disorders of Growth and Development. *Endocrinology and Metabolism* 1995; 26: 1619-1673
- RAHIM A: The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents. *Clinical Endocrinology* 1996; 45: 557-562
- RANKE M. B: Growth Hormone therapy in children: when to stop? *Horm. Res.* 1995; 43: 122-125
- STEPHENS P: Consensus Guidelines for Diagnosis and Treatment of adults with GH deficiency 1997
- HINDMARSH P. Ç: Short Stature and Growth Hormone Deficiency. *Clinical Endocrinology* 1995; 43:133-142