

## CARÊNCIA IDIOPÁTICA DE HORMONA DO CRESCIMENTO CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E RESULTADOS DO TRATAMENTO

*Maria Manuela Henriques, Luís Gonçalves Sobrinho e Carmen Dêlia Gomes da Silva*

Consulta e Laboratório de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Lisboa, Portugal.

### RESUMO

Os autores fizeram um rastreio de síndrome de carência idiopática de hormona do crescimento (H.C.) numa população seleccionada de 44 crianças enviadas para estudo por atraso estatural sem causa aparente. Oito destas crianças não responderam à hipoglicémia insulínica nem à administração oral de L-Dopa com o esperado aumento nas concentrações séricas de H.C. Além desta anomalia, duas tinham hipotireoidismo secundário e uma delas microgenitossomia. Uma terceira criança também com microgenitossomia veio posteriormente a exibir um hipotireoidismo secundário durante o tratamento com H.C. Estas oito crianças foram tratadas com H.C. nas doses de 4 U duas a três vezes por semana. Em todas houve uma marcada aceleração de crescimento que passou de um valor médio preterapêutico de 2 cm/ano para cerca de 9 cm/ano. No segundo ano a velocidade de crescimento manteve-se elevada, embora tivesse diminuído um pouco (cerca de 7 cm/ano). Estes resultados são consistentes com a experiência de outros autores.

A carência idiopática de hormona de crescimento (CIHC) é uma causa pouco frequente de baixa estatura, que não afecta mais do que 1% do total das crianças com alturas inferiores ao percentil 3.<sup>1,2</sup> A sua importância deriva, todavia, da marcada deficiência estatural que condiciona, de 2,6 a 7,3 desvios-padrões à esquerda da média.<sup>3</sup> Actualmente é possível corrigir esta situação através da administração de hormona do crescimento (H.C.) homóloga exógena. O facto de o tratamento ser extremamente oneroso (24-36 mil escudos por mês durante cerca de 10 anos) impõe uma particular exigência nos critérios de diagnóstico e na avaliação dos resultados do tratamento.

Entre Janeiro de 1975 e Dezembro de 1979 foram por nós observadas na consulta de Endocrinologia do I.P.O.F.G. e em clínica privada, mais de 200 crianças com baixa estatura. Destas, foi possível seleccionar oito com CIHC, que foram posteriormente tratadas. As nossas observações sobre os primeiros destes casos foram oportunamente publicadas em 1977.<sup>4</sup>

No presente trabalho descrevem-se e validam-se os critérios de diagnóstico da CIHC e analisam-se os resultados do tratamento.

### DOENTES E MÉTODOS

*Doentes* — De todas as crianças observadas, apenas foram consideradas para efeitos do presente estudo aquelas cuja deficiência estatural as colocava, pelo menos,

dois desvios-padrões à esquerda da média (abaixo do percentil 3) quando corrigida para a altura média dos pais.<sup>5</sup> Deste grupo foram ainda excluídas todas aquelas cuja causa de baixa estatura estava esclarecida — acondroplasias, síndromas de Turner, lesões destrutivas da região hipotálamo-hipofisária, nomeadamente craniofaringiomas e histiocitoses, hipotiroidismos primários, nanismos primordiais e desnutrição. Foram também excluídas crianças com oligofrenia ou com alterações neurológicas. Desta forma foram seleccionadas 42 crianças sem causa aparente para a sua deficiência estatural e 2 que, por terem microgenitossomia eram suspeitas de hipopituitarismo,<sup>3</sup> embora sem alterações radiográficas da região selar.

Duas destas crianças, irmãos (casos 5 e 6), tinham evidência de hipotiroidismo secundário (ou terciário).

	TSH $\mu$ U/ml	T <sub>4</sub> $\mu$ g/100 ml	T <sub>3</sub> ng/100 ml
Caso 5	1.4	6.8	96
Caso 6	0	4.2	56
Casos 1-4 e 7-8	6.5 (4.9-7.1)	6.4 (5.2-8)	231 (192-302)
Controlos	5.6 (2.2-9.5)	7.7 (5.2-10.2)	223 (120-320)

A todas as crianças, além de uma história clínica e exame objectivo cuidadosos, foram pedidos os seguintes exames — idade óssea, segundo Greulich e Pyle;<sup>6</sup> radiografia do crânio de frente e perfil; doseamentos da tiroxina (T<sub>4</sub>), da triiodotironina (T<sub>3</sub>), hormona tiroestimulante (TSH) e doseamentos da H.C., do cortisol e da glicémia aos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração intravenosa de insulina simples na dose de 0,1 U/Kg de peso. Sempre que as concentrações de H.C. durante a prova, não ultrapassaram 10 ng/ml, foi efectuada prova com L-Dopa (500 mg p.o.), segundo um protocolo comparável ao da hipoglicémia insulínica. O critério laboratorial usado para o estabelecimento do diagnóstico de CIHC, foi a ausência de resposta (carências totais — 6 casos) ou resposta inferior a 10 ng/ml (carências parciais — 2 casos) a ambos os estímulos.<sup>3</sup> Para efeitos de definição de normalidade dos valores obtidos, as restantes 34 crianças constituíram um grupo de controlo. As crianças com o CIHC foram subsequentemente medicadas com somatotrofina hipofisária humana (Crescormon<sup>R</sup> Kabi) nas doses de 4 U duas vezes por semana (casos 1-6 e 8) e três vezes por semana (caso 7). Em 1 doente (caso 4), dado o grande atraso estatural, foi decidido, ao fim de 10 meses, passar o tratamento de 2 para 3 administrações semanais.

A função tiroideia foi avaliada semestralmente durante o tratamento. As crianças com hipotiroidismo secundário associado de início (caso 5 e 6) ou estabelecido durante o tratamento (caso 4) foram medicadas com L-tiroxina na dose de 100  $\mu$ g/dia.

**Métodos** — A T<sub>4</sub>, a T<sub>3</sub>, a TSH e a HC foram doseadas por radioimunoensaio, segundo técnicas já descritas.<sup>7-10</sup> A técnica da TSH foi, a partir de Março de 1978, modificada tendo passado a usar-se um kit da CEA-IRE-SORIN (CIS) e deixado de juntar-se à curva soro de doentes com hipertiroidismo. Como consequência os valores passaram a ser, em média, superiores em 5 ng/ml aos anteriormente obtidos. Por essa razão, para efeitos de cálculos de médias, os valores obtidos antes da referida data foram adicionados de 5 ng/ml.

A técnica de separação com carvão, utilizada no doseamento da HC, permite, em rotina, a detecção de isoanticorpos anti-HC de alta afinidade, eventualmente presentes. O cortisol plasmático foi medido por um método fluorimétrico.<sup>11</sup>

## RESULTADOS

## 1 — Resposta da HC à hipoglicemia e à L-Dopa

As respostas da HC à hipoglicemia insulínica em 34 crianças com baixa estatura e sem endocrinopatia e nos oito doentes com CIHC, encontram-se representadas na figura 1.

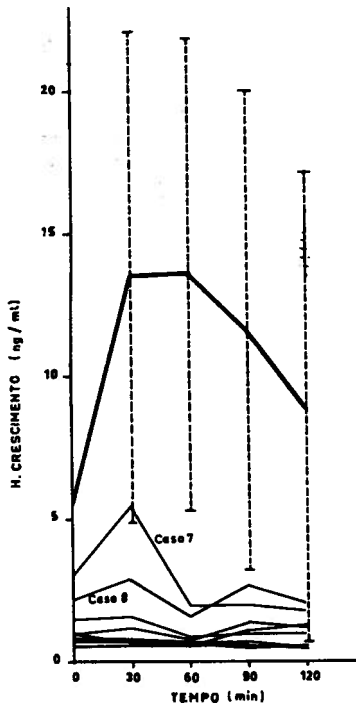


Fig. 1 — Resposta da somatotrofina à hipoglicemia insulínica nos controlos (valores médios e desvio-padrão) e valores individuais dos oito doentes com CIHC

A grande dispersão dos valores obtidos para cada ponto da curva deve-se a que os valores máximos foram atingidos em tempos diferentes. Assim, os máximos foram no tempo 0' — uma vez; 30' — 17 vezes; 60' — 10 vezes; 90' — 7 vezes e 120' — 2 vezes. A média, desvio padrão e valores extremos dos pontos máximos das curvas foram, respectivamente: 19,1 ng/ml; 6,9 ng/ml; 10,2 e 40 ng/ml.

As respostas das oito crianças com CIHC, à L-Dopa encontram-se representadas na Figura 2.

De salientar que os dois casos em que houve alguma resposta à hipoglicemia tiveram também alguma resposta à L-Dopa e que nenhum caso refractário à insulina respondeu à L-Dopa.

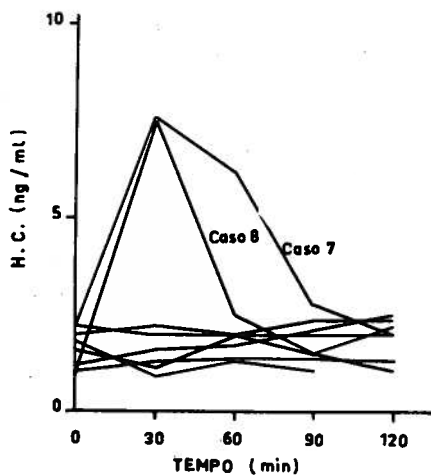


Fig. 2—Resposta da somatotrofina à administração oral de L-dopa nos oito doentes com CIHC.

## 2—Resposta do cortisol à hipoglicémia insulínica

As respostas do cortisol à hipoglicémia insulínica em 28 crianças com baixa estatura e sem endocrinopatia e as respostas das oito crianças com CIHC encontram-se representadas na figura 3.

De notar que em todas, excepto uma (caso 2), a resposta foi normal.

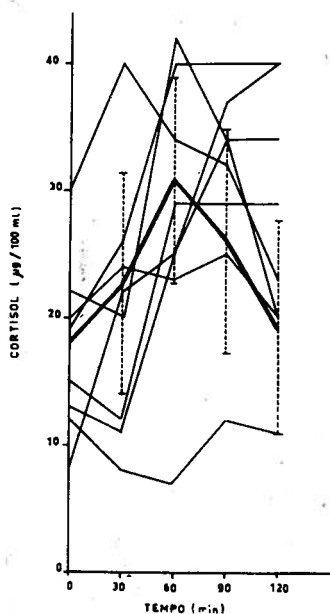


Fig. 3—Resposta do cortisol plasmático à hipoglicémia insulínica nos controlos (valores médios e desvio-padrão) e valores individuais dos oito doentes com CIHC.

### 3 — Toxicidade das provas

Com a insulina, a maior parte das crianças apresentou sintomas de hipoglicémia, entre os 30 e os 60 minutos. Em nenhum doente foi necessário interromper a prova.

A administração de L-Dopa foi, em todos, muito bem tolerada.

### 4 — Hipotiroidismos secundários

Durante o tratamento, uma criança com função tiroideia previamente normal, deixou de crescer entre o 12.<sup>o</sup> e o 17.<sup>o</sup> meses, a pele tornou-se seca e fria. O estudo da função tiroideia revelou valores de  $T_4$ : 4,6 ng/100 ml e de  $T_3$ : 140 ng/ml. A administração de L-tiroxina foi seguida de um novo surto de crescimento.

### 5 — Idades ósseas

As idades ósseas foram em todos os casos muito inferiores às idades cronológicas e em 5 doentes também inferiores às idades estaturais.

### 6 — Outras anomalias

Duas crianças do sexo masculino (casos 4 e 5) tinham microgenitossomia com olfacto conservado. As radiografias do crânio foram normais em todos os casos. Não se encontraram quaisquer outras anomalias, nomeadamente lábio leporino.<sup>12</sup>

### 7 — Resultados do tratamento com hormona do crescimento

Os resultados estão sumarizados no quadro I.

De notar que o crescimento não foi uniforme, havendo em quase todos os doentes períodos de 2 a 3 meses sem crescimento aparente.

### 8 — Evolução diferencial da idade óssea e da idade estatural

Doentes	Idade cronológica (início)	Idade estatural	Idade óssea	$\Delta T$	$\Delta I.E.$	$\Delta I.O.$
1	7 10/12	3 3/12	4 0/12	2 0/12	2 0/12	2 3/12
2	9 1/12	6 0/12	—/—	1 9/12	1 9/12	—/—
3	5 5/12	3 0/12	2 0/12	1 3/12	1 6/12	2 0/12
4	6 2/12	2 6/12	1 6/12	3 0/12	2 6/12	3 3/12
5	6 6/12*	3 3/12	1 9/12	10 meses	1 3/12	1 6/12
6	10 11/12*	4 6/12	3 6/12	10 meses	1 6/12	1 6/12
7	9 5/12	6 0/12	7 6/12	2 9/12	2 9/12	4 0/12
8	11 11/12	8 3/12	7 4/12	7 meses	0 9/12	—/—

\* Hipotiroidismo.

$\Delta T$  — Tempo de tratamento.

$\Delta I.E.$  — Evolução da idade estatural.

$\Delta I.O.$  — Evolução da idade óssea.

Quadro 1

Resultados do tratamento com hormona do crescimento

Doente	Sexo	Idade inicial	Afastamento da média em D.P.	Velocidade crescimento pré-tratamento	Velocidade crescimento 1.º ano do tratamento	Velocidade crescimento 2.º ano do tratamento	Tempo de tratamento (meses)	NOTAS
1	F	7 10/12	-5,17	2 cm/ano	9 cm/ano	6 cm/ano	24	—
2	M	9 1/12	-2,94	1 cm/ano	9 cm/ano	—	16	—
3	M	5 5/12	-3,34	2 cm/ano	9,5 cm/ano	—	15	—
4	M	6 2/12	-5,25	—	8 cm/ano	7 cm/ano	35	Microgenitossomia. Aos 10 meses de terapêutica, passou para 4U 3 vezes/semana; hipotiroidismo secundário aos 17 meses; medicado com L-tiroxina.
5	M	6 6/12	-4,26	—	10 cm/ano	—	10	Microgenitossomia. Hipotiroidismo secundário. Medicado com L-tiroxina. Irmão do doente n.º 6
6	M	10 11/12	-5,20	—	9 cm/ano	—	10	Irmão do doente n.º 5. Hipoglicémias espontâneas. Hipotiroidismo secundário; medicado com L-tiroxina.
7	M	9 5/12	-3,28	3,7 cm/ano	8,5 cm/ano	7,5 cm/ano	33	Carência parcial. Medicado desde o início com 4U 3 vezes/semana.
8	F	11 11/12	-2,87	1,6 cm/ano	6 cm/ano	—	7	Carência parcial.

Em todos os casos, a idade estatural e a idade óssea evoluíram de forma paralela, com incrementos aproximadamente iguais aos tempos de tratamento.

#### 9 — Anticorpos anti-hormona do crescimento

Em nenhum caso foram detectados anticorpos anti-hormona do crescimento de alta afinidade.

### DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os critérios diagnósticos da CIHC definidos por Tanner e col.<sup>3</sup> foram totalmente aplicáveis aos nossos doentes. Todas as crianças sem CIHC responderam com valores superiores a 10 ng/ml em, pelo menos, um dos pontos da curva de hipoglicémia insulínica. A variabilidade no tempo de obtenção da resposta máxima deve-se provavelmente a diferenças no limiar da resposta do sistema hipotálamo-hipofisário, conforme o momento da hipoglicémia em relação à fase do ciclo de secreção espontânea da HC, como tem sido observado em relação à hipoglicémia insulínica<sup>13</sup> e à estimulação pela L-Dopa.<sup>14</sup> Nos dois casos em que uma resposta presente, mas diminuída, sugeria uma carência parcial de HC, este diagnóstico foi posteriormente confirmado pela excelente resposta à terapêutica substitutiva. Enquanto que cerca de 10% dos adultos não respondem ou têm uma resposta parcial da HC à hipoglicémia insulínica,<sup>15</sup> as crianças respondem na maioria das vezes.<sup>13</sup>

Na nossa experiência todas as crianças sem endocrinopatias atingiram valores máximos de HC superiores a 10 ng/ml. Por esta razão, não temos tido necessidade de sensibilizar as provas pela administração prévia de androgénios ou estrogénios, conforme preconizado por alguns.<sup>16</sup>

A prova de L-Dopa deu resultados sobreponíveis aos da hipoglicémia em todos os doentes. Como não utilizamos esta prova por rotina, não temos experiência da resposta à L-Dopa em normais. No entanto, segundo a experiência de outros,<sup>14</sup> ela é tanto ou mais sensível que a hipoglicémia insulínica. Um ponto que merece discussão diz respeito à interpretação destas provas quando há hipotiroidismo. Nestas situações, a resposta de HC aos estímulos está diminuída embora essa diminuição só seja apreciável nas formas avançadas.<sup>17</sup> Em boa técnica, quando tal acontece, devem as provas ser repetidas após correcção do hipotiroidismo.

Em todos os casos de CIHC que identificámos, a correcção do diagnóstico foi confirmada pela resposta terapêutica. Quanto às restantes crianças, em que se excluiu a existência de CIHC, a segurança diagnóstica não é tão grande. Têm sido descritas crianças que respondem normalmente às estimulações e que, apesar disso, exibem respostas terapêuticas apreciáveis, quando tratadas com HC,<sup>18</sup> ao contrário do que acontece nos normais. Em alguns destes casos foi possível demonstrar baixas concentrações de somatomedina que, no entanto, normalizaram após tratamento.<sup>19</sup>

Nos casos confirmados de CIHC as doses preconizadas para o tratamento são variáveis. Há evidência de que 0.01 U/Kg trisemanal é uma dose ineficaz, enquanto que com 0,06 trisemanal já é possível obter bons resultados.<sup>20</sup>

Aumentando a dose, vão-se obtendo resultados progressivamente melhores, mas a relação efeito/dose vai diminuindo,<sup>20, 22</sup> até que acima de 20 U/semana já não há melhoria apreciável com o aumento da dose.<sup>3</sup> Há alguma evidência de que a administração trisemanal é preferível à uni ou bisemanal.<sup>20, 23</sup> Nos nossos doentes utilizamos 4U de HC duas vezes por semana, em 5 doentes e 4U três vezes por semana, em dois. A escolha do esquema bisemanal, na maior parte dos doentes, deve-se ao facto de o produto ser comercializado em ampolas de 4U e não nos parecer seguro recomendar o fraccionamento das ampolas. O crescimento conseguido foi de cerca de 9 cm/ano no primeiro ano e 7 cm/ano no segundo, enquanto que o crescimento médio no ano que antecedeu o tratamento foi de cerca de 2 cm/ano. Estes resultados são comparáveis aos

obtidos por outros autores.<sup>3, 20, 22, 24</sup> Dois tipos de complicações, de que resulta perda de eficácia, podem surgir no decurso do tratamento. Uma delas, a instalação de um hipotiróidismo secundário, foi por nós constatado no caso 4. Esta situação está relacionada com inibição da resposta da TSH à TRH, provavelmente como consequência da libertação de somatostatina em resposta à administração de HC.<sup>21</sup> Tal como observamos no caso 5 o crescimento normaliza com a opoterapia tiroideia. Outra complicação provável é o aparecimento de anticorpos anti-HC de alta afinidade, descritos em 4% dos casos tratados por Tanner e col.<sup>3</sup> Esta situação que é, de momento, insolúvel, não se verificou em nenhum dos nossos doentes.

## SUMMARY

### IDIOPATIC FAILURE OF GROWTH HORMONE

The authors screened for growth hormone (G.H.) deficiency 44 children referred to the clinic because of marked shortness of stature of unknown origin. Eight of these children did not show a normal growth hormone response neither to insulin induced hypoglycemia nor to the oral administration of L-Dopa. Two of them had secondary hypothyroidism and one had very small genitalia. A third child also with small genitalia developed secondary hypothyroidism during the treatment with G.H. All the eight children were treated with G.H. at the dosage of 4U twice or thrice weekly. In all a marked growth spurt was observed from an average pretreatment level of 2 cm/year to nearly 9 cm/year the first year. The growth rate was still elevated the second year of treatment (7 cm/year). The results are consistent with the experience of other authors.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 LACEY KA, PARKIN JM. Causes of short stature. *Lancet*, 1974. 1; 42.
- 2 VIMPANI GV, VIMPANI AF, LIDGARD GP, CAMECON EHD, FARQUAR JW. Prevalance of severe growth hormone deficiency. *Brit Med J*, 1977. 2; 427.
- 3 TANNER JM, WHITEHOUSE RH, HUGHES PCR, VINCE FP. Effect of human growth hormone treatment for 1-7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome and other complaints. *Arch Dis Child*, 1971. 46; 745.
- 4 HENRIQUES MM, SANTOS MA, SILVA CDG, SOBRINHO LG. O papel do doseamento da somatotrofina no estudo das crianças com atraso estatural. *J Médico*, 1977. 94; 686.
- 5 TANNER JM, GOLDSTEIN H, WHITEHOUSE RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. *Arch Dis Child*, 1970. 45; 755.
- 6 GREULICH WW, PYLE SI. Radiographic atlas of skeletal development for the hand and wrist. *Univ Press Stanford*, California, 2.<sup>a</sup> Edição.
- 7 LIMBERT E, FARO LC, SANTOS MA, NUNES AM, BOTELHO LS. O valor da determinação da tiroxina total pelo método competitivo como prova de função tiroideia. *Arq Pat*, 1973. 2-3; 119.
- 8 SOBRINHO LG, SANTOS MA, LIMBERT E, BOTELHO LS. Doseamento radioimunológico da triiodotironina no soro. Parte II — Valor clínico do doseamento da triiodotironina no soro. *O Médico*, 1978. 86; 502.
- 9 SOBRINHO LG, LIMBERT E, SANTOS MA. Thyroxine toxicosis in patients with iodine induced thyrotoxicosis. *J Clin End Met*, 1977. 45; 25.
- 10 NUNES MCP, SANTOS MA, SOBRINHO LG. O valor do doseamento da TSH sérica em tireoidologia clínica. *J Médico*, 1977. 94; 12.
- 11 MATTINGLY D. A simple fluorometric method for the estimation of free II-hydroxycorticosteroids in human plasma. *J Clin Path*, 1962. 15; 374.
- 12 RUDMAN D, DAVIS T, PRIEST JH, PATTERSON JH, KUTNER MH, HEYMSFIELD SB, BETHEL RA. Prevalence of growth hormone deficiency in children with cleft lip or palate. *J Pediatrics*, 1978. 93; 378.
- 13 FROMAN LA, ACETO Jr T, MAC GILLIVRAY M. Studies of growth hormone secretion in children: normal, hypopituitary and constitutionally delayed. *J Clin End Met*, 1967. 27; 1409.
- 14 BOYD AE, ANGOFF G, LONG A, MAYER M. L-Dopa absorption and the pituitary-hypothalamic axis. *J Clin End Met*, 1978. 47; 1341.



- 15 EDDY RL, GILLIAND PF, IBARRA Jr JD, McMURRY Jr J, THOMPSON JQ. Human growth hormone release. *Am J Med*, 1974. 56; 179.
- 16 MARTIN LG, GROSSMAN MS, CONNOR TB, LEVITZSKY LL, CLARK JW, CAMILLA F. Effect of androgen on growthhormone secretion and growth in boys with short stature. *Acta Endocr*, 1979. 91: 201.
- 17 BIGOS ST, RIDGWAY EC, KOURIDES IA, MALOOF F. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin End Met*, 1978. 46; 317.
- 18 RUDMAN D, KUTNER MH, BLACKSTON D, JANSEN RD, PATTERSON JH. Normal variant short stature: subclassification based on responses to exogenous human growth hormone. *J Clin End Met*, 1979. 49; 92.
- 19 KOWARSKI AA, SCHNEIDER J, BEN-GALIM E, WELDON VV, DAUGHADAY WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: Somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin End Met*, 1978. 47; 461.
- 20 FRASIER SD, ACETO Jr T, HAYLES AB, MIKITY V. Collaborative study of the effects of human growth hormone in growth hormone deficiency: IV — Treatment with low doses of human growth hormone based on body weight. *J Clin End Met*, 1977. 44; 22.
- 21 LIPPE BM, HERLE AJV, LA FRANCHI SH, ULLER RP, LAVIN N, KAPLAN SA. Reversible hypothyroidism in growth hormone deficient children treated with human growth hormone. *J Clin End Met*, 1975. 40; 612.
- 22 PREECE MA, TANNER JM, WHITEHOUSE RH, CAMERON N. Dose dependence of growth response to human growth hormone in growth hormone deficiency. *J Clin End Met*, 1976. 42; 477.
- 23 FRASIER SD, ACETO Jr T, HAYLES AB. Collaborative study of the effects of human growth hormone in growth hormone deficiency: V — Treatment with growth hormone administered once a week. *J Clin End Met*, 1978. 47; 686.
- 24 TAKANO K, HIZUKA N, SHIZUME K, HASUMI Y. Serum levels of somatomedin. A and growth during long term treatment of patients with pituitary dwarfism with human growth hormone. *Acta Endocr*, 1979. 29; 385.

Pedido de separatas: *Maria Manuela Henriques*  
*Rua Actor Isidoro, 5 - 1.º Dto.*  
*1900 Lisboa - Portugal*