

BMJ Best Practice

Deficiência de hormônio do crescimento em crianças

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Rastreamento	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	16
Exames diagnóstico	19
Diagnóstico diferencial	21
Tratamento	25
Abordagem passo a passo do tratamento	25
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	28
Novidades	31
Acompanhamento	32
Recomendações	32
Complicações	33
Prognóstico	33
Diretrizes	35
Diretrizes de diagnóstico	35
Diretrizes de tratamento	35
Recursos online	37
Referências	38
Imagens	46
Aviso legal	47

Resumo

- ◇ A deficiência de hormônio do crescimento (DGH) é uma causa rara, mas tratável do deficit de crescimento em crianças.
- ◇ Pode estar isolada ou combinada com deficiências de outros hormônios da hipófise anterior e/ou posterior. A causa pode ser congênita ou adquirida.
- ◇ O diagnóstico baseia-se em uma combinação de fatores bioquímicos, neurorradiológicos e fenótipo clínico.
- ◇ O tratamento na forma de hormônio do crescimento (GH) humana recombinante (HCHr) é seguro e altamente eficaz. Diagnóstico rápido com tratamento precoce resulta na obtenção de uma altura final normal na maioria dos indivíduos.
- ◇ As deficiências associadas de hormônios da hipófise requerem um tratamento com reposição hormonal.
- ◇ A reavaliação endócrina deve ser realizada após o término do crescimento e da puberdade porque alguns pacientes necessitam de tratamento com GH em longo prazo.

Definição

A deficiência de hormônio do crescimento (DGH), definida como secreção de hormônio do crescimento (GH) abaixo do ideal, inclui um grupo de diferentes distúrbios etiológicos. Ela pode estar isolada ou combinada com deficiências de outros hormônios da hipófise anterior e/ou posterior. Deficiência hormonal hipofisária combinada (DHHC) é definida como uma deficiência de 2 ou mais hormônios hipofisários. A DGH pode ser congênita ou adquirida, esporádica ou familiar.

Epidemiologia

A deficiência de hormônio do crescimento (DGH) congênita inclui um grupo de diferentes distúrbios etiológicos. A incidência é de 1 em 3500 a 10,000 nascidos vivos. As deficiências hormonais hipofisárias combinadas (DHHC) incluem a deficiência de mais de um hormônio da hipófise, e a prevalência é de 45 casos por milhão de nascidos vivos e uma incidência anual de cerca de 4 casos por 100,000 nascidos vivos.[1] A maioria dos pacientes com hipopituitarismo tem deficiência idiopática. O hipopituitarismo familiar pode representar de 5% a 30% dos casos.

Não há diferenças raciais ou geográficas conhecidas na prevalência de DGH. Há uma preponderância do sexo masculino em pacientes com hipopituitarismo congênito idiopático, embora a prevalência seja mais ou menos igual em pacientes com defeitos na linha média do cérebro.[2]

Etiologia

Deficiência de hormônio do crescimento (DGH) congênita

- Inclui um grupo de diferentes distúrbios etiológicos.[3] [4] Ela pode ser isolada ou ocorrer com deficiências hormonais hipofisárias combinadas (DHHC), ou com características extra-hipofisárias, como a hipoplasia do nervo óptico, defeitos na linha média do prosencéfalo, retardo mental, anormalidades no pescoço, anormalidades no cerebelo ou holoprosencefalia. A maioria dos casos é de origem idiopática. Complicações perinatais, como prematuridade, sangramento gestacional, parto complicado e sofrimento ou asfixia fetal também podem ser fatores de risco.[5] No entanto, há controvérsias se esses são verdadeiros fatores de risco ou complicações do hipopituitarismo.
- A DGH congênita pode ser esporádica ou familiar; 5% a 30% dos casos são familiares. Mutações em vários fatores de transcrição e genes da hipófise foram identificados e incluem GHI, GHRHR, PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3, LHX4, SOX3, OTX2 e RNPC3.[6] [7] [8] [9] [10] Há 4 tipos definidos de DGH familiar isolada.
- Tipo IA, uma doença autossômica recessiva, inclui uma completa ausência de hormônio do crescimento (GH) com produção de anticorpos contra o tratamento de GH humano recombinante (HCHr).[11] Crianças com tipo IA tem deficit de crescimento precoce e profundo com concentrações extremamente baixas de GH na provocação. Elas têm um fenótipo típico facial que inclui hipoplasia da porção média da face, dentição protelada e bossa frontal. A doença é decorrente de deleções no gene GH1 na maioria dos pacientes.[12]
- Tipo IB, também uma doença autossômica recessiva, é mais suave que o tipo IA, com concentrações de GH detectáveis em testes. Os pacientes apresentam boa resposta ao tratamento com HCHr sem anticorpos. O tipo IB de DGH isolada (DIGH) é decorrente de mutações no GH1 ou no gene que codifica o receptor do hormônio liberador de GH (GHRHR).[13] [14]

- Crianças com o tipo II, uma doença autossômica dominante, também são baixas e têm uma boa resposta ao tratamento. A doença é causada por mutações intrônicas no gene GH1[15] e pode ter evolução para uma DHHC.[16] [17]
- Tipo III de DGH, uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, inclui a DGH e a agamaglobulinemia. O mecanismo exato é desconhecido, mas pode estar relacionado com o gene SOX3.[18]

Herança genética	Tipo	Fenótipo	Gene	Natureza das mutações
Autossômica recessiva	IA	Baixa estatura grave, anticorpos anti-GH no tratamento	GH-1	Deleções, substituições de aminoácidos
	IB	Baixa estatura menos grave; nenhum anticorpo anti-GH	GH-1/ GHRHR	Mutações do local de junção (splicing), substituições de aminoácidos
Autossômica dominante	II	Baixa estatura menos grave; nenhum anticorpo anti-GH	GH-1	Mutações do local de junção (splicing)
Recessiva ligada ao cromossomo X	III	Baixa estatura (DGH) com agamaglobulinemia	?	?

Tipos de síndrome familiar de deficiência isolada de hormônio do crescimento

Do acervo de Mehul Dattani

DGH adquirida

- Tumores na área do hipotálamo-hipófise podem ser benignos ou malignos, císticos ou sólidos. A DGH pode surgir por causa de um tumor, como resultado de uma cirurgia ou, mais comumente, após radioterapia. O tumor causador mais comum na área do hipotálamo-hipófise e em torno dela é o craniofaringioma.[19] [20] [21] Outros tumores raros incluem germinomas, gliomas ópticos, disgerminomas, ependimomas, meningiomas e cordomas. Lesões císticas, como cistos da fenda de Rathke, cistos aracnoides ou cistos dermóides e, raramente, tumores metastáticos, como carcinomas nasofaríngeos e de Hodgkin na infância, também podem causar a DGH.
- Radioterapia para tumores do sistema nervoso central (SNC; tumores locais e localizados distalmente) e irradiação do SNC para neoplasias hematológicas e transplante de medula óssea podem resultar em DGH profunda.[22]
- Os danos à hipófise podem ocorrer após uma lesão cerebral traumática (por exemplo, um acidente de trânsito, abuso infantil)[23] [24] ou após uma neurocirurgia.
- Outras causas raras incluem infecções como a meningite, encefalite ou um abscesso hipofisário; doenças inflamatórias/infiltrativas, como a sarcoidose, tuberculose, hipofisite linfocítica autoimune e histiocitose das células de Langerhans; distúrbios de sobrecarga de ferro, como a hemocromatose e talassemia; e outras doenças que requerem transfusões crônicas.[25]

Uma DGH reversível também pode surgir como resultado de uma privação psicossocial.[26]

Fisiopatologia

A glândula hipófise inclui a adeno-hipófise (lobos anterior e intermediário) e a neuro-hipófise (lobo posterior). A hipófise anterior consiste em somatotrofos que produzem o hormônio do crescimento (GH), tireotrofos que secretam a tireotrofina ou o hormônio estimulante da tireoide (TSH), corticotrofos que secretam a corticotrofina ou o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), gonadotrofos que produzem o hormônio foliculo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), e lactotrofos que secretam a prolactina.

O hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) no hipotálamo estimula a liberação de GH, e a somatostatina inibe essa liberação. A função da grelina endógena no crescimento normal não é conhecida.[27] [28] O gene GH humano (GH) faz parte de um conjunto de 5 genes homólogos e está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q22-24).

O GH secretado pelos somatotrofos da hipófise liga-se aos seus receptores e ativa uma cascata de sinalização que conduz finalmente à geração do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) que, em seguida, medeia as várias ações de promoção de crescimento do GH. As concentrações de IGF-1 apresentam uma boa correlação com aquelas do GH. No entanto, baixos níveis de IGF-1 podem ser observados no hipotireoidismo, na desnutrição, no diabetes mal controlado e nas doenças crônicas. Crianças com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) não tratadas serão baixas e terão puberdade tardia, diminuição do estirão de crescimento puberal e um escore de desvio-padrão (EDP) da estatura final de -4 a -6.[27] [28] [29] GH também aumenta a absorção de cálcio e a densidade óssea, é lipolítico, reduz a gordura corporal e aumenta a massa muscular.

Alguns dados sugerem que as crianças com uma deficiência isolada de hormônio do crescimento possam ter comprometimento cognitivo, incluindo escores mais baixos de Quociente de Inteligência (QI), Índice de Compreensão Verbal, Índice de Velocidade de Processamento e Bateria para Avaliação do Movimento de Crianças (Movement Assessment Battery for Children).[30] No entanto, estudos adicionais são necessários para investigar os efeitos e impactos da deficiência de hormônio do crescimento na estrutura do cérebro, na função cognitiva e no desempenho motor.

Somatotrofos constituem 40% a 50% da população de células da glândula hipófise e são especialmente vulneráveis aos efeitos da pressão e à lesão por radiação. A rica rede vascular do hipotálamo e da hipófise e a estrutura do pedúnculo hipofisário tornam-os vulneráveis aos efeitos de um trauma. Como resultado, a DGH e o déficit de crescimento são manifestações endócrinas precoces, seguidas de deficiência de gonadotrofina e TSH, após qualquer injúria à região do hipotálamo-hipófise. Tumores na área do hipotálamo-hipófise podem causar distúrbios endócrinos diretamente ou secundários ao tratamento (cirurgia, radioterapia).

Classificação

Classificação etiológica

Não há classificações formais. A deficiência de hormônio do crescimento (DGH) pode estar presente desde o nascimento (embora possa ser evidente apenas na primeira infância ou adolescência) ou pode ser adquirida. Ela também pode ser classificada como DGH isolada ou como deficiência hormonal hipofisária combinada (DHHC). A DGH congênita isolada pode ser esporádica ou familiar; 5% a 30% são familiares e há 4 tipos definidos.

Herança genética	Tipo	Fenótipo	Gene	Natureza das mutações
Autossômica recessiva	IA	Baixa estatura grave, anticorpos anti-GH no tratamento	<i>GH-1</i>	Deleções, substituições de aminoácidos
	IB	Baixa estatura menos grave; nenhum anticorpo anti-GH	<i>GH-1/GHRHR</i>	Mutações do local de junção (splicing), substituições de aminoácidos
Autossômica dominante	II	Baixa estatura menos grave; nenhum anticorpo anti-GH	<i>GH-1</i>	Mutações do local de junção (splicing)
Recessiva ligada ao cromossomo X	III	Baixa estatura (DGH) com agamaglobulinemia	?	?

Tipos de síndrome familiar de deficiência isolada de hormônio do crescimento

Do acervo de Mehul Dattani

Rastreamento

Baixa estatura e uma velocidade de crescimento insuficiente necessitam uma revisão por um médico de família. Medições precisas, por meio de gráficos de crescimento correlacionando a idade e o sexo, são obrigatórias. Deve-se usar de cautela ao calcular a altura e o peso com base na idade cronológica real da criança.

O crescimento está fortemente relacionado ao potencial genético. A altura-alvo ou média dos pais é calculada da seguinte forma:

- Menina = (altura da mãe em cm + altura do pai em cm)/2 - 6.5 cm
- Menino = (altura da mãe em cm + altura do pai em cm)/2 + 6.5 cm.

A velocidade do crescimento determina a mudança da altura com o decorrer do tempo. Ela é calculada como a diferença de altura em 2 ocasiões diferentes, anualizada ao longo de 1 ano. A velocidade de crescimento depende da idade e do estado puberal. A altura, delineada com estabilidade ao longo de determinado percentil no gráfico de crescimento, reflete uma velocidade normal de crescimento. Os percentis transversais em um sentido decrescente refletem uma velocidade de crescimento deficitária.

Investigações para deficiência de hormônio do crescimento (DGH) e encaminhamento para um endocrinologista pediátrico são indicados em qualquer criança com:[32] [33]

- Baixa estatura grave (altura >3 escores de desvio-padrão [EDP] abaixo da média para a população)
- Altura maior que 2 EDPs abaixo da média e uma velocidade de crescimento ao longo de 1 ano de mais de 1 EDP abaixo da média, ou uma diminuição na EDP de altura superior a 0.5 ao longo de 1 ano em crianças com mais de 2 anos de idade
- EDP de altura maior que 1.5 EDP abaixo do EDP de altura-alvo
- Velocidade de altura maior que 2 EDPs abaixo da média ao longo de 1 ano, ou mais que 1.5 EDP ao longo de 2 anos na ausência de baixa estatura
- História familiar positiva
- Uma lesão intracraniana
- Deficiências hormonais hipofisárias combinadas (DHHC)
- História neonatal positiva
- Irradiação pós-craniana.

Também é importante lembrar que as deficiências hormonais hipofisárias podem evoluir, por isso é necessário fazer um monitoramento regular, clínico e com investigações.

Caso clínico

Caso clínico #1

Os pais de um menino de 5 anos têm estado cada vez mais preocupados com a sua altura nos últimos 18 meses. Sua altura está bem abaixo do 0.4º percentil (98 cm). Seu peso está no 9º percentil e a altura média dos pais encontra-se no 50º percentil. Ele tem um rosto pequeno com bossa frontal e uma grande quantidade de gordura em torno de seu abdome. Sua altura aos 4.2 anos era de 95 cm e aos 3.6 anos era de 93 cm, dando-lhe uma velocidade de crescimento abaixo do ideal, de 5 cm em 1.6 ano. Seus 2 irmãos estão na "média de altura".

Caso clínico #2

Uma menina de 10 anos de idade manifesta cefaleia e problemas de visão. Com 9 anos, uma ressonância nuclear magnética (RNM) urgente de seu cérebro revelou uma massa sólida/cística supraselar diagnosticada como um craniofaringioma. Ela foi tratada com cirurgia e irradiação craniana. A avaliação da sua hipófise 3 meses mais tarde revelou um pico de concentração de hormônio do crescimento (GH; após provocação de glucagon) de 0.3 micrograma/L, um pico de concentração de cortisol sérico de 83 nanomoles/L (3 microgramas/dL), um pico de concentração de hormônio estimulante da tireoide (TSH; após estimulação de hormônio liberador de tireotrofina [TRH]) de 2.3 mU/L com um pico de T4 livre de 7 picomoles/L (0.57 nanograma/dL), e pico de prolactina sérica de 696 picomoles/L (16 nanogramas/mL). Os picos de concentrações de gonadotrofinas séricas (após a estimulação do hormônio liberador de hormônio luteinizante [LHRH]) foram 2.6 unidades internacionais/L (hormônio folículo-estimulante [FSH]) e 1.9 unidade internacional/L (hormônio luteinizante [LH]). Foi feito o diagnóstico de deficiência de hormônio do crescimento (DGH) com deficiências hormonais hipofisárias combinadas.

Outras apresentações

A deficiência de hormônio do crescimento (DGH) pode estar isolada ou combinada com outras deficiências hormonais hipofisárias (DHHC). A DGH congênita pode apresentar-se no momento do nascimento, mas muitas vezes manifesta-se mais tarde ao longo da vida, com déficit de crescimento. Alguns pacientes têm defeitos na linha média do prosencéfalo com um diagnóstico de displasia septo-óptica ou holoprosencefalia e podem apresentar-se com evolução de deficiências hormonais ao longo do tempo. No entanto, a maioria dos pacientes com DGH congênita não tem uma etiologia subjacente conhecida, e são classificados como tendo uma doença idiopática. Crianças com DGH congênita têm hipoplasia na porção média da face, atraso na dentição e bossa frontal.

Os sinais e sintomas da DHHC são essencialmente uma combinação de cada defeito hormonal hipofisário individual. A deficiência de corticotrofina ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) apresenta um risco de vida, e o diagnóstico precoce é obrigatório. Mesmo se o hipopituitarismo não for reconhecido no período pós-parto imediato, uma anamnese cuidadosa no momento do diagnóstico pode indicar a presença de sintomas perinatais.

A DGH adquirida pode acompanhar tumores que afetam a área do hipotálamo-hipófise; dano secundário a trauma, cirurgia, irradiação, infecção, processos autoimunes, infiltração por doença granulomatosa ou estados de sobrecarga de ferro; e causas vasculares.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de deficiência de hormônio do crescimento (DGH) baseia-se em uma combinação de teste de provocação de hormônio do crescimento (GH), medição do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e da proteína 3 de ligação ao IGF (IGFBP3), neurorradiologia e fenótipo clínico. Os testes de provocação de GH são contraindicados em crianças com menos de 1 ano de idade.

Mais comumente, pacientes com DGH congênita apresentam-se na primeira infância ou infância, tipicamente com uma baixa velocidade de crescimento e baixa estatura. Em pacientes com deficiências hormonais hipofisárias combinadas (DHHC), os sinais e sintomas apresentados são das anormalidades hormonais individuais.

Investigações para deficiência de hormônio do crescimento (DGH) e encaminhamento para um endocrinologista pediátrico são indicados em qualquer criança com:[32] [33]

- Baixa estatura grave (3 escores de desvio-padrão [EDP] abaixo da média para a população)
- Altura maior que 2 EDPs abaixo da média e uma velocidade de crescimento ao longo de 1 ano de mais de 1 EDP abaixo da média, ou uma diminuição na EDP de altura superior a 0.5 ao longo de 1 ano em crianças com mais de 2 anos de idade
- EDP de altura maior que 1.5 EDP abaixo do EDP de altura-alvo
- Velocidade de altura maior que 2 EDPs abaixo da média ao longo de 1 ano, ou mais que 1.5 EDP ao longo de 2 anos na ausência de baixa estatura
- Uma lesão intracraniana
- DHHC
- História perinatal/neonatal sugestiva
- Irradiação pós-craniana
- História familiar positiva.

A avaliação da DGH e/ou de deficits de outros hormônios hipofisários deve ser realizada por um endocrinologista pediátrico em um centro especializado. As deficiências hormonais hipofisárias podem evoluir, por isso é necessário fazer um monitoramento regular, clínico e com investigações.

Deficiência de hormônio do crescimento (DGH) congênita

Crescimento insuficiente e/ou baixa estatura na infância são tipicamente as queixas primárias em pacientes com DGH congênita. No entanto, o deficit de crescimento pode apresentar-se ainda na primeira infância.[34] [35] O diagnóstico também pode ser evidente na presença de hipoplasia do nervo óptico ou outros defeitos da linha média em uma idade precoce.

Os pacientes apresentam uma aparência facial e biotipo característicos. A cabeça parece grande com uma bossa frontal, um nariz pequeno, obesidade troncular, características faciais imaturas, hipoplasia da porção média da face e dentição protelada. Eles têm uma massa corporal magra reduzida e um aumento da gordura corporal total. Alguns pacientes são diagnosticados somente após a ausência do estirão de crescimento puberal, apesar do desenvolvimento de características sexuais secundárias (a menos que a deficiência de gonadotrofina coexistente também esteja presente).

O diagnóstico de DGH congênita isolada raramente é feito no período neonatal, a menos que haja a presença de fatores de risco óbvios, como defeitos da linha média (por exemplo, holoprosencefalia,

displasia septo-óptica ou fenda labial e fenda palatina bilaterais graves). Peso e comprimento ao nascer foram relatados normais em pacientes com DGH congênita. No entanto, a DGH em combinação com a DHHC podem apresentar-se no neonato com baixa aceitação alimentar, apneia, sepsse recorrente e convulsões. Hipoglicemia pode indicar deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), embora também possa estar presente com DGH isolada.[36] Hipotireoidismo decorrente da deficiência de hormônio estimulante da tireoide (TSH) resulta em instabilidade da temperatura e icterícia neonatal prolongada. Embora o ACTH não regule o sistema renina-angiotensina, os pacientes podem apresentar hiponatremia, mas sem hipercalemia. Ocasionalmente, os pacientes apresentam diabetes insípido no período neonatal, em particular com defeitos da linha média associados. A deficiência de gonadotrofina pode apresentar-se como criptorquidia e um pênis pequeno ao nascer (ou com puberdade tardia na adolescência); um pequeno falo pode estar presente mesmo na ausência de deficiência de gonadotrofina na DGH isolada.

A história perinatal pode revelar outras complicações gestacionais ou perinatais, como prematuridade, sangramento gestacional, complicações do parto, sofrimento fetal ou asfixia.[5] O parto pélvico ou outro parto instrumental é mais comum.[34] No entanto, é difícil diferenciar se o hipopituitarismo é realmente responsável por essas complicações perinatais ou se os próprios problemas perinatais causam o hipopituitarismo.

Uma história familiar detalhada deve ser obtida. Os casos familiares são responsáveis por 5% a 30% dos casos. Eles podem ser decorrentes de mutações no receptor hormonal liberador de GH-1 ou GH (GHRHR) na DGH isolada; a DHHC pode ser decorrente de mutações no PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3, LHX4, SOX3 ou OTX2.[6] [7] [8] Anormalidades adicionais, como a hipoplasia do nervo óptico, rotação do pescoço limitada ou sintomas cerebelares, podem apontar para defeitos genéticos específicos (por exemplo, mutações no LHX3, LHX4).[37] [38]

DGH adquirida

Uma história detalhada deve ser colhida para avaliar a causa da DGH adquirida no pós-parto em cada criança com crescimento insuficiente e baixa estatura. Pacientes com DGH adquirida após tumores do sistema nervoso central (SNC) ou radioterapia podem às vezes ser diagnosticados apenas após investigações planejadas para avaliar os danos da hipófise.

Na apresentação, a maioria das crianças com tumores supratentoriais, como um craniofaringioma e glioma óptico tem sintomas relacionados ao aumento da pressão intracraniana, incluindo cefaleia, vômitos e distúrbios visuais, por causa da proximidade da região selar das estruturas vitais (ventrículos, nervos ópticos e quiasma).[19] [20] [21] [39] Em comparação com adultos, a incidência de cefaleia, náuseas ou vômitos, e hidrocefalia é significativamente maior em crianças com craniofaringiomas.[21] A maioria dos pacientes também tem outras manifestações endócrinas, em especial o diabetes insípido.

A presença de diabetes insípido também deve aumentar a suspeita de outras lesões neoplásicas, como o germinoma hipofisário ou doenças infiltrativas e inflamatórias, como a histiocitose das células de Langerhans e, raramente, a sarcoidose.

A lesão cerebral traumática tem sido reconhecida como uma causa da DGH adquirida em adultos, mas há poucos dados com crianças. As células somatotrofos estão localizadas nas asas da glândula hipófise. O suprimento vascular vem dos vasos portais e eles são vulneráveis à interrupção do fornecimento sanguíneo após um traumatismo cranioencefálico. DGH é a deficiência mais comum observada após um trauma.[23] [24] Deficiências hormonais podem ser identificadas nos primeiros dias ou semanas do pós-trauma (fase aguda) ou podem se desenvolver ao longo do tempo (efeito tardio). Como não

existe sobreposição entre os sintomas e sinais de hipopituitarismo e os de sequelas neuropsicológicas, é possível que uma evolução tardia ou deficiências parciais possam permanecer não diagnosticadas por longos períodos.

Crianças com talassemia geralmente mantêm suas taxas de crescimento na infância, com deficit de crescimento que se manifesta na puberdade, ocasionando baixa estatura desproporcional e encurtamento troncular. A adeno-hipófise é sensível à sobrecarga de ferro, e as células de gonadotrofina parecem ser particularmente vulneráveis. Falha do desenvolvimento puberal e deficiência do crescimento são as complicações endócrinas mais proeminentes e podem ocorrer apesar do início precoce da quelação. Estima-se que 56% dos pacientes talassêmicos tenham, pelo menos, uma endocrinopatia; quase metade tenha hipogonadismo (40% a 59%), e 33% a 36% manifestam um deficit de crescimento que é atribuído à DGH em alguns pacientes.[25]

A tuberculose hipofisária é extremamente rara e pode haver outras características clínicas da doença que permitam o diagnóstico. Quando a hipófise está comprometida, a DGH é a anomalia endócrina mais comum. Uma história pregressa de meningite ou encefalite também deve ser averiguada.

Uma anamnese social completa deve ser realizada em todos os pacientes, particularmente naqueles que se apresentam com baixo ganho de peso e retardo do crescimento pômbero-estatural. Crianças que foram vítimas de abuso e negligência apresentam baixa estatura e um padrão de comportamento característico que inclui hiperfagia, hábitos alimentares bizarros que mimetizam transtornos alimentares compulsivos orgânicos, vômitos e polidipsia. Elas podem ter documentadas uma DGH que se torna reversível após a remoção do ambiente estressante.[26]

Avaliação do crescimento

É importante avaliar as medições em série marcadas no gráfico de crescimento. Deve-se usar de cautela ao calcular a altura e o peso com base na idade cronológica real da criança, idealmente em gráficos específicos de etnias. O comprimento deve ser medido na posição supina em lactentes até a idade de 2 anos e, depois disso, na posição ortostática. Idealmente, as medições devem ser feitas utilizando-se um dispositivo, como um estadiômetro Harpenden, e pela mesma pessoa em ocasiões consecutivas, de modo a reduzir o erro entre os observadores.

A baixa estatura na DGH é proporcional (envolvendo igualmente o tronco e os membros inferiores) e, geralmente com uma alta relação de peso-altura. Relação de peso-altura normal ou reduzida pode sugerir uma doença crônica secundária a um tumor do SNC, infecção ou ingestão calórica inadequada decorrente de privação psicossocial. O perímetro cefálico também deve ser calculado em crianças <3 anos para detectar hidrocefalia.

O crescimento está fortemente relacionado ao potencial genético. A altura-alvo da criança é calculada da seguinte forma:

- Menina = (altura da mãe em cm + altura do pai em cm)/2 - 6.5 cm
- Menino = (altura da mãe em cm + altura do pai em cm)/2 + 6.5 cm.

A altura na DGH geralmente cruza os percentis no sentido decrescente, o que reflete uma velocidade de crescimento baixa anormal.

Investigações iniciais

Idade óssea

- A maturação óssea está protelada em relação à idade cronológica. Ela é avaliada pela radiografia. A aparência radiográfica de centros epifisários representativos é comparada aos padrões apropriados publicados para a idade e o sexo. O método mais comumente utilizado é o de Greulich e Pyle, que examina o punho e a mão esquerda, mas outros métodos, como o exame do joelho pode ser mais útil em lactentes. A idade óssea também pode ser utilizada para prever a altura final, utilizando as tabelas de Bayley e Pinneau.[40]

testes da função tireoidiana (TFTs)

- A tiroxina livre (T4L) e o TSH devem ser medidos em todas as crianças com crescimento deficiente para descartar o hipotireoidismo como a principal causa da baixa estatura ou para detectar a deficiência de TSH associado.

fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e proteína 3 de ligação ao IGF (IGFBP3)

- Valores inferiores a -2 EDPs, corrigidos para a idade e o sexo, são indicativos de DGH; no entanto, concentrações normais não descartam DGH.[41] As concentrações também podem estar alteradas no hipotireoidismo, na desnutrição e nas doenças crônicas.

Investigações adicionais

Testes de provocação de GH

- O eixo GH-IGF-1 pode ser estimulado com diversos agentes de provocação, como a insulina, glucagon, arginina e clonidina. Vários valores de corte têm sido usados, mas a deficiência de DGH é geralmente definida como um valor de <10 microgramas/L em 2 ocasiões. O teste de tolerância à insulina é considerado o teste definitivo para a avaliação do eixo GH-IGF-1 e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. No entanto, o teste pode ser extremamente inseguro em lactentes e crianças pequenas.[42] Dois testes de provocação melhoram a sensibilidade. Os testes de provocação de GH são contraindicados em crianças com menos de 1 ano de idade.
- Durante a puberdade, as concentrações de GH são maiores fisiologicamente em crianças que não têm a DGH. Não há um consenso sobre a necessidade de preparar as crianças peripuberais com esteroides sexuais antes do teste.[43] O hipotireoidismo deve ser excluído antes do teste de GH.
- Um único nível obtido aleatoriamente de GH <7 microgramas/L (<7 nanogramas/microlitro), durante a primeira semana de vida, demonstrou ter 100% de sensibilidade e ser 98% específico para o diagnóstico de DGH neonatal.[44]

Neuroimagem

- A ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica ajuda a identificar anomalias congênitas do prosencéfalo e hipófise, quiasma óptico e nervos ópticos.[45] [46] As anomalias da hipófise anterior e posterior na DGH congênita são altamente variáveis.[2]
- A RNM também detectará anomalias adquiridas, como uma massa suprasselar sólida/cística que se estende para o hipotálamo e o terceiro ventrículo (craniofaringioma), gliomas ópticos, cistos da fenda de Rathke e cistos aracnoides. Lesões inflamatórias, como a histiocitose das células de Langerhans serão reveladas como um espessamento do pedúnculo hipofisário.
- A tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica e a radiografia de crânio podem ajudar a detectar anomalias ósseas e calcificação intracraniana (craniofaringiomas).

Avaliação completa da hipófise

- A confirmação do diagnóstico de DGH requer uma avaliação completa da hipófise para excluir outras disfunções hormonais da hipófise anterior e/ou posterior.
- Neonatos: o baixo nível de insulina sérica, na presença de hipoglicemia com baixas concentrações séricas de hormônio do crescimento (GH) e cortisol, sugere hipopituitarismo, embora a hipoglicemia crônica possa estar associada a respostas contrarregulatórias insuficientes do GH e do cortisol.[47] O diagnóstico de DHHC deve ainda ser confirmado com TFTs (T4L baixo e TSH baixo) e um perfil de 24 horas de cortisol plasmático baixo.
- Em crianças mais velhas, um TSH baixo com concentrações baixas de T4L indica deficiência do TSH. Um teste de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) de rotina pode nem sempre ser necessário.[48] [49] Concentrações de prolactina sérica basal de <217 picomoles/L (5 nanogramas/mL) geralmente são indicativas de deficiência de prolactina, que pode ser confirmada por uma resposta insatisfatória ao TRH. A deficiência de gonadotrofina é confirmada por uma resposta insatisfatória ao hormônio liberador de gonadotrofina, dependendo da idade. A deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pode ser diagnosticada como uma resposta insatisfatória de cortisol após um teste de tolerância à insulina ou ao ACTH. Em alguns pacientes, pode ser necessária uma amostra de 24 horas de cortisol plasmático.[50] A estimulação dos testículos com a gonadotrofina coriônica humana (hCG) em meninos na puberdade também pode ser utilizada para diagnosticar a deficiência de gonadotrofina.[51]

Encaminhamento para um especialista e outros testes com base na avaliação clínica

- Pacientes com anomalias oculares devem ser encaminhados para um oftalmologista para excluir uma hipoplasia do nervo óptico/displasia septo-óptica.
- Os pacientes com tumores do SNC devem continuar sendo avaliados e monitorados por uma equipe de especialistas, incluindo neurologistas, neurocirurgiões, oncologistas, endocrinologistas pediátricos e radiologistas.
- Talvez seja necessário fazer um encaminhamento para outro especialista, conforme indicado: por exemplo, um psicólogo e um assistente social para os casos de privação psicossocial.

Estudos genéticos

- O papel da genética na DGH congênita ainda não foi estabelecido, e ele é mostrado apenas em uma base de pesquisas atualmente. Rastreamento mutacional adequado é um importante complemento para avaliação e tratamento do paciente porque fornece uma melhor compreensão do processo fisiopatológico, embora as mutações sejam raras em pacientes com hipopituitarismo esporádico.[52] [53] No entanto, a detecção de mutações pode acarretar um diagnóstico precoce de deficiências hormonais adicionais naqueles pacientes com mutações nos genes em que o fenótipo hormonal esteja bem estabelecido (por exemplo, mutações no PROP1, POU1F1).

Fatores de risco

Fortes

história familiar de deficiência de hormônio do crescimento (DGH)

- A DGH pode ser esporádica ou familiar. Entre 5% e 30% dos casos são familiares, e há 4 tipos definidos de DGH isolada: tipo IA, tipo IB, tipo II e tipo III. Eles podem ser decorrentes de mutações no receptor do hormônio liberador de GH (GHRHR) ou GH-1.[12] [13] [14] [15] A DGH combinada

com deficiências de outros hormônios da hipófise pode ser decorrente de mutações no PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3, LHX4 ou SOX3.[6] [7] [8]

outra deficiência hormonal hipofisária

- O diagnóstico de outra deficiência hormonal hipofisária requer um teste de DGH. Os somatotrofos, as células que sintetizam o GH, constituem 40% a 50% da população de células da glândula hipófise.

tumores/cistos do sistema nervoso central (SNC)

- Os tumores na área do hipotálamo-hipófise podem causar uma deficiência de hormônio do crescimento (DGH), seja diretamente como um resultado da pressão direta da massa em expansão nas células da hipófise anterior e, nos casos de comprometimento do hipotálamo e pedúnculo, de modo secundário à redução da síntese e do transporte de hormônios de liberação hipotalâmica ou secundário ao tratamento (cirurgia, radioterapia).[19] [20] [21]
- Os tumores que afetam a área da hipófise podem ser benignos ou malignos, císticos ou sólidos, e incluem craniofaringiomas, germinomas, gliomas ópticos, disgerminomas, ependimomas, meningiomas e cordomas. As lesões císticas, como cistos da fenda de Rathke, cistos aracnoides ou cistos dermóides, e tumores metastáticos (raros), como carcinomas nasofaríngeos e de Hodgkin na infância, também podem causar a DGH.
- Além disso, o comprometimento do hipotálamo causa sequelas não endócrinas importantes, como temperatura desregulada, hiperfagia, obesidade e distúrbios do sono que afetam a qualidade de vida dos sobreviventes.

radioterapia

- Irradiação de tumores do SNC (tumores locais e localizados distalmente) e irradiação do SNC para neoplasias hematológicas e transplante de medula óssea podem resultar em DGH.[22]

anomalias na linha média

- A displasia septo-óptica é uma anomalia congênita heterogênea rara que apresenta 2 de 3 características: defeitos na linha média do prosencéfalo, hipoplasia do nervo óptico e hipopituitarismo (62% dos pacientes). A deficiência de hormônio do crescimento (DGH) é a anomalia endócrina mais comum.[2] [31]
- Clivagem anormal do prosencéfalo, que causa a holoprosencefalia, também está associada a anomalias do corpo caloso, do hipotálamo e da glândula hipófise. Embora o diabetes insípido seja a anormalidade endócrina mais comum, deficiências hormonais da hipófise anterior podem estar associadas.
- Outros defeitos na linha média que aumentam o risco de disfunção hormonal hipofisária incluem anencefalia, incisivo central único, fenda labial e fenda palatina, hipospádia, defeitos oculares, síndrome de Rieger e síndrome de Pallister-Hall.

Fracos

doenças infiltrativas do SNC

- Incluem histiocitose das células de Langerhans, sarcoidose ou hipofisite linfocítica autoimune. Diabetes insípido e DGH são as manifestações endócrinas mais comuns dessas doenças crônicas.

complicações perinatais

- Complicações perinatais, como a prematuridade, sangramento gestacional, parto complicado, sofrimento ou asfixia fetal também podem ser fatores de risco.[5] No entanto, há controvérsias se esses são verdadeiros fatores de risco ou complicações do hipopituitarismo.

trauma do SNC

- Os danos à hipófise podem ocorrer após uma lesão cerebral traumática (por exemplo, um acidente de trânsito, abuso infantil) ou após uma neurocirurgia. A rica rede vascular do hipotálamo e da hipófise e a estrutura do pedúnculo hipofisário tornam-os vulneráveis aos efeitos de um trauma. Deficiências hormonais podem ser identificadas nos primeiros dias ou semanas do pós-trauma (fase aguda) ou podem se desenvolver ao longo do tempo (efeito tardio). A deficiência de hormônio do crescimento (DGH) parece ser a principal sequela endócrina permanente, seguida pela deficiência de gonadotrofina.[23] [24]

distúrbio de sobrecarga de ferro preexistente

- Inclui hemocromatose, talassemia e outras doenças que exigem transfusões crônicas. A hipófise anterior é sensível à sobrecarga de ferro, resultando na secreção defeituosa de GH, na redução da capacidade de resposta do GH ao hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH), e no hipogonadismo hipogonadotrófico. Falha do desenvolvimento puberal e deficiência do crescimento são as complicações endócrinas mais proeminentes e podem ocorrer apesar do início precoce da quelação. Estima-se que 56% dos pacientes talassêmicos tenham pelo menos uma endocrinopatia; quase metade tem hipogonadismo (40% a 59%), e 33% a 36% manifestam um déficit de crescimento.[25]

abuso infantil

- Crianças submetidas a abuso crônico e intenso e negligência podem apresentar baixa estatura e um padrão de comportamento que inclui a hiperfagia, vômitos e polidipsia. No teste, elas também podem demonstrar DGH reversível após a remoção do ambiente estressante.[26]

infecções do SNC

- Meningite tuberculosa ou um tuberculoma intracraniano comumente afetam o GH isoladamente (30%) ou em combinação com a deficiência de gonadotrofina (40%). Outras causas infecciosas raras incluem a meningite bacteriana ou viral, encefalite e um abscesso da hipófise.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem história familiar positiva, outras deficiências hormonais hipofisárias, tumores ou cistos supraselares (craniofaringiomas, germinomas, gliomas ópticos, disgerminomas, ependimomas, meningiomas, cordomas, cistos da fenda de Rathke, cistos aracnoides, cistos dermóides e tumores metastáticos), defeitos da linha média (hipoplasia do nervo óptico, displasia septo-óptica, holoprosencefalia, incisivo central único, fenda labial e fenda palatina, hipospádia, defeitos oculares, síndrome de Rieger e síndrome de Pallister-Hall) e radioterapia craniana.

baixa estatura (comum)

- Os seguintes parâmetros em uma criança necessitam de investigações quanto à deficiência de hormônio do crescimento (DGH):[32] [33] baixa estatura grave (altura >3 escores de desvio-padrão [EDP] abaixo da média da população), EDP de altura maior que 1.5 EDP abaixo do EDP da altura-alvo, altura maior que 2 EDPs abaixo da média, em combinação com uma velocidade de crescimento ao longo de 1 ano de mais de 1 EDP abaixo da média, ou uma redução no EDP de altura de mais de 0.5 ao longo de 1 ano em crianças com mais de 2 anos de idade.
- A baixa estatura na DGH é proporcional (envolvendo igualmente o tronco e os membros inferiores) e, geralmente com uma alta relação de peso-altura.

velocidade de crescimento deficitária (comum)

- Os seguintes parâmetros devem exigir o encaminhamento para investigações da deficiência de hormônio do crescimento (DGH):[32] [33] altura maior que 2 EDPs abaixo da média e uma velocidade de crescimento ao longo de 1 ano de mais de 1 EDP abaixo da média, uma redução no EDP de altura de mais de 0.5 ao longo de 1 ano em crianças com mais de 2 anos de idade, e velocidade de altura maior que 2 EDPs abaixo da média ao longo de 1 ano, ou maior que 1.5 EDP ao longo de 2 anos na ausência de baixa estatura. O deficit de crescimento pode até ocorrer na primeira infância.[34] [35]

baixo para a altura-alvo (comum)

- Um escore de desvio-padrão [EDP] de altura maior que 1.5 EDP abaixo do EDP de altura-alvo deve ser investigado quanto à deficiência de hormônio do crescimento (DGH).[32] [33] A altura-alvo da criança é calculada da seguinte forma:
- Menina = (altura da mãe em cm + altura do pai em cm)/2 - 6.5 cm
- Menino = (altura da mãe em cm + altura do pai em cm)/2 + 6.5 cm.

ausência do estirão de crescimento puberal e/ou puberdade tardia (comum)

- DGH isolada resulta em um estirão de crescimento puberal deficitário/ausente, apesar do aparecimento de características sexuais secundárias. Quando combinada com a deficiência de gonadotrofina, a puberdade também é protelada. A altura final de escore de desvio-padrão [EDP] de crianças não tratadas é de -4 a -6.[28] [29]

sintomas do sistema nervoso central (SNC; suprasselar) (incomum)

- Na apresentação, a maioria das crianças com tumores suprasselares, como um craniofaringioma e glioma óptico tem sintomas relacionados ao aumento da pressão intracraniana, incluindo cefaleia, vômitos e distúrbios visuais, por causa da proximidade da região selar das estruturas vitais (ventrículos, nervos ópticos e quiasma).
- Em comparação com adultos, a incidência de cefaleia, náuseas ou vômitos, e hidrocefalia é significativamente maior em crianças com craniofaringiomas.[19] [20] [21] [39]
- Uma cabeça grande decorrente de hidrocefalia pode estar presente.

aparência facial característica (incomum)

- A aparência facial característica da DGH inclui uma hipoplasia da porção média da face, dentição protelada e bossa frontal. Os pacientes têm uma massa corporal magra reduzida e um aumento da gordura corporal total. Entretanto, a afecção é altamente variável em relação ao quadro clínico.

Outros fatores de diagnóstico

parto instrumental (incomum)

- O parto instrumental é mais comum.[34]

complicações neonatais (incomum)

- DGH em combinação com deficiências hormonais hipofisárias combinadas podem apresentar-se no período de neonatal com baixa aceitação alimentar, apneia, sepse recorrente e convulsões.
- A hipoglicemia é sugestiva de deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), mas também pode ocorrer com DGH isolada.
- Hipotireoidismo decorrente da deficiência de hormônio estimulante da tireoide (TSH) resulta em instabilidade da temperatura e icterícia neonatal prolongada.
- Os pacientes podem manifestar hiponatremia, mas sem hipercalemia.
- Ocasionalmente, os pacientes apresentam diabetes insípido no período neonatal, em particular com defeitos da linha média associados.

criptorquidia/pênis pequeno (incomum)

- Pacientes com DGH isolada podem ter um pênis pequeno; aqueles com deficiência de hormônio luteinizante (LH) adicional também têm criptorquidia.

comprometimento visual (incomum)

- Presente com intensidade variável em pacientes com hipoplasia do nervo óptico, ou pode ocorrer após tumores supratentoriais (por exemplo, craniofaringioma ou gliomas ópticos).

características dismórficas associadas (incomum)

- Incluem defeitos nasal e ocular com holoprosencefalia, incisivo central único, fenda labial e fenda palatina, hipospádia e defeitos oculares.
- Anormalidades adicionais, como rotação do pescoço limitada ou sintomas cerebelares podem apontar para defeitos genéticos específicos (mutações no LHX3, LHX4).

deficits neurológicos focais (incomum)

- Podem ser observados com DGH adquirida após tumores do SNC ou trauma.

hiperfagia/obesidade (incomum)

- Sintoma de disfunção hipotalâmica comumente observado em pacientes com defeitos da linha média ou naqueles com extensa cirurgia no hipotálamo-hipófise.

temperatura desregulada/distúrbio do sono (incomum)

- Sintoma de disfunção hipotalâmica comumente observado em pacientes com defeitos da linha média ou naqueles com extensa cirurgia no hipotálamo-hipófise.

problemas comportamentais (incomum)

- Crianças que foram vítimas de abuso e negligência apresentam baixa estatura e um padrão de comportamento característico que inclui hiperfagia, hábitos alimentares bizarros que mimetizam transtornos alimentares compulsivos orgânicos, vômitos e polidipsia.[54] Elas podem ter documentadas uma DGH que se torna reversível após a remoção do ambiente estressante.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia de punho <ul style="list-style-type: none"> A maturação óssea está protelada em relação à idade cronológica. Ela é avaliada pela radiografia. A aparência radiográfica de centros epifisários representativos é comparada aos padrões apropriados publicados para a idade e o sexo. O método mais comumente utilizado é o de Greulich e Pyle, que examina o punho e a mão esquerda. A idade óssea é de uso limitado em lactentes, mas se solicitado, outros métodos, como o exame do joelho, talvez sejam mais úteis que o exame de punho. A idade óssea também pode ser utilizada para prever a altura final, utilizando as tabelas de Bayley e Pinneau.[40] 	idade óssea protelada
testes da função tireoidiana (TFTs) <ul style="list-style-type: none"> Tiroxina livre e TSH devem ser medidos em todas as crianças com crescimento deficiente para descartar o hipotireoidismo como a principal causa da baixa estatura. Eles podem ajudar a revelar a deficiência de TSH em combinação com DGH. 	normais na deficiência de hormônio do crescimento (DGH); T4 livre e hormônio estimulante da tireoide (TSH) baixos na deficiência de TSH
fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e proteína 3 de ligação ao IGF (IGFBP3) <ul style="list-style-type: none"> Valores de IGF-1 e sua proteína de ligação 3 (IGFBP3) maiores que 2 escores de desvio-padrão (EDP) abaixo da média, corrigidos pela idade e sexo, são indicativos de DGH; no entanto, concentrações normais não excluem a DGH.[41] As concentrações podem estar alteradas no hipotireoidismo, na desnutrição e nas doenças crônicas. 	baixa

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste de provocação de hormônio do crescimento (GH) <ul style="list-style-type: none"> O eixo GH-IGF-1 pode ser estimulado com diversos agentes de provocação, como a insulina, glucagon, arginina e clonidina. O teste de tolerância à insulina é considerado o teste definitivo para a avaliação do eixo GH-IGF-1 e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Os testes de provocação de GH são contraindicados em crianças com menos de 1 ano de idade.[32] [33] [43] Dois testes de provocação melhoram a sensibilidade. 	pico de GH <10 microgramas/L
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a identificar anomalias congênitas do prosencéfalo e hipófise, quiasma óptico e nervos ópticos.[45] [46] As anomalias da hipófise anterior e posterior na DGH congênita são altamente variáveis.[2] A RNM também detectará anomalias adquiridas, como uma massa supraselar sólida/cística que se estende para o hipotálamo e o terceiro ventrículo (craniofaringioma), gliomas ópticos, cistos da fenda de Rathke e cistos aracnoides. Lesões inflamatórias, como a histiocitose das células de Langerhans serão reveladas como um espessamento do pedúnculo hipofisário. 	variável: hipófise anterior pequena, defeitos na linha média do prosencéfalo, anormalidades no pedúnculo/hipófise posterior, tumores/cistos do SNC

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica/radiografia do crânio <ul style="list-style-type: none"> A tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica e a radiografia de crânio podem ajudar a detectar anomalias ósseas e calcificação intracraniana (craniofaringiomas). 	calcificação
avaliação hormonal hipofisária completa <ul style="list-style-type: none"> A confirmação do diagnóstico de DGH requer uma avaliação completa da hipófise para excluir outras disfunções hormonais da hipófise anterior e/ou posterior. Neonatos: o baixo nível de insulina sérica, na presença de hipoglicemia com baixas concentrações séricas de hormônio do crescimento (GH) e cortisol, sugere hipopituitarismo, embora a hipoglicemia crônica possa estar associada a respostas contrarregulatórias insuficientes do GH e do cortisol.^[47] O diagnóstico de deficiências hormonais hipofisárias combinadas (DHHC) deve ainda ser confirmado com TFTs (T4 livre baixo e TSH baixo) e um perfil de 24 horas de cortisol plasmático baixo. Em crianças mais velhas, um TSH baixo com concentrações baixas de T4 indica deficiência de TSH. Um teste de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) de rotina pode nem sempre ser necessário.^[48] Concentrações de prolactina sérica basal de <217 picomoles/L (<5 nanogramas/mL) são geralmente indicativas de deficiência de prolactina, que pode ser confirmada por uma resposta insatisfatória ao TRH. A deficiência de gonadotrofina é confirmada por uma resposta insatisfatória ao hormônio liberador de gonadotrofina, dependendo da idade. A deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pode ser diagnosticada como uma resposta insatisfatória de cortisol após um teste de tolerância à insulina ou ao ACTH. Uma amostra de 24 horas de cortisol plasmático pode ser necessária em alguns pacientes.^[50] A estimulação dos testículos com gonadotrofina coriônica humana (hCG) em meninos na puberdade também pode ser utilizada para diagnosticar uma deficiência de gonadotrofina.^[51] 	normal, ou com deficiências variáveis
encaminhamento a especialista <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com anomalias oculares devem ser encaminhados para um oftalmologista para excluir uma hipoplasia do nervo óptico/displasia septo-óptica. Os pacientes com tumores do SNC devem continuar sendo avaliados e monitorados por uma equipe de especialistas, incluindo neurologistas, neurocirurgiões, oncologistas, endocrinologistas pediátricos e radiologistas. Talvez seja necessário fazer um encaminhamento para outro especialista, conforme indicado: por exemplo, um psicólogo e um assistente social para os casos de privação psicossocial. 	variável

Exame	Resultado
estudos genéticos <ul style="list-style-type: none"> O papel da genética na DGH congênita ainda não foi estabelecido, e ele é mostrado apenas em uma base de pesquisas atualmente. Rastreamento mutacional adequado é um importante complemento para avaliação e tratamento do paciente porque fornece uma melhor compreensão do processo fisiopatológico, embora as mutações sejam raras em pacientes com hipopituitarismo esporádico.[52] [53] No entanto, a detecção de mutações pode acarretar um diagnóstico precoce de deficiências hormonais adicionais se os pacientes tiverem mutações nos genes com um fenótipo hormonal bem estabelecido (por exemplo, mutações no PROP1, POU1F1). 	identificação de mutações na DGH congênita
hormônio do crescimento (GH) aleatório <ul style="list-style-type: none"> Um único nível obtido aleatoriamente de GH <7 microgramas/L (<7 nanogramas/mL), durante a primeira semana de vida, demonstrou ter 100% de sensibilidade e ser 98% específico para o diagnóstico de DGH neonatal.[44] 	<7 microgramas/L (<7 nanogramas/mL) durante a primeira semana de vida

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Baixa estatura idiopática	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma causa orgânica. Aplica-se a crianças saudáveis com uma altura maior que 2 escores de desvio-padrão (EDP) abaixo da média para a idade e o sexo. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes de provocação de hormônio do crescimento (GH) normais. Nenhuma outra deficiência hormonal hipofisária associada. Ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise normal.
Atraso constitucional no crescimento	<ul style="list-style-type: none"> Uma desaceleração do crescimento durante os primeiros 2 anos, seguida por uma velocidade de crescimento normal, com uma aceleração tardia na adolescência, causando uma altura final próxima à altura-alvo. Mais frequente em meninos; o pai ou a mãe podem ter apresentado um "certo atraso". Os pacientes desenvolveram a puberdade tardiamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Idade óssea atrasada. Avaliação laboratorial inicial normal.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Baixa estatura familiar	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes nasceram com um tamanho adequado para a idade gestacional. Crescimento constante abaixo do 5º percentil até atingir uma altura final apropriada para a sua altura-alvo. A puberdade não é tardia e os pacientes são proporcionais. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. Idade óssea normal.
Pequeno para a idade gestacional	<ul style="list-style-type: none"> Inclui pacientes que nasceram pequenos para a idade gestacional e não atingiram a altura aos 2 anos de idade, mas são saudáveis. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico.
Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> A maioria dos distúrbios da tireoide ocorre mais frequentemente em meninas. Pode ser congênito ou adquirido. Os sintomas incluem letargia, fadiga, sonolência excessiva, temperatura desregulada, anomalias menstruais e ganho de peso. Hipotireoidismo secundário pode coexistir com deficiência do hormônio do crescimento (DGH). 	<ul style="list-style-type: none"> T4 livre baixo e hormônio estimulante da tireoide (TSH) elevado no hipotireoidismo primário. T4 livre baixo e TSH baixo na deficiência do TSH (hipotireoidismo secundário ou hipofisário).
Síndrome de Turner	<ul style="list-style-type: none"> As características incluem disgenesia ovariana, perda auditiva, anomalias da valva aórtica e/ou renais e puberdade tardia ou interrompida. Apresenta-se somente em meninas. 	<ul style="list-style-type: none"> Anomalia cromossômica 45 XO, 46/45 XX/XO.
Síndrome de Noonan	<ul style="list-style-type: none"> Baixa estatura com características dismórficas, defeitos cardíacos congênitos (por exemplo, estenose pulmonar valvar) e problemas de aprendizagem. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. Teste genético: pode ser positivo para uma mutação nos genes PTPN11/SOS1/KRAS/RAF1.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Russell-Silver	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional com dismorfismo (face triangular, clinodactilia, assimetria). • Problemas de alimentação, hipoglicemia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico. • Testes genéticos podem revelar dissomia uniparental materna para o cromossomo 7 (mUPD7), ou perda de metilação no 11p15.
Síndrome de Prader-Willi	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperfagia significativa, obesidade e dificuldades de aprendizagem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deleção da cópia paterna do HBII-85 snoRNAs no cromossomo 15q11-13; exemplo de distúrbio de impressão genética.
Síndrome de DiGeorge	<ul style="list-style-type: none"> • Defeitos cardíacos, fenda palatina, deficiência imunológica, hipocalcemia e dificuldades de aprendizagem. Também chamada de síndrome velocardiofacial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deleção submicroscópica no cromossomo 22q11.2.
Retardo do crescimento pômbero-estatural	<ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer afecções clínicas crônicas podem causar baixa estatura com ou sem baixo ganho de peso e retardo do crescimento pômbero-estatural. As doenças comuns incluem cardiopatia crônica (congenita ou adquirida), asma (moderada ou grave), fibrose cística, doença celíaca, doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerativa), artrite idiopática juvenil, insuficiência renal crônica, qualquer malignidade crônica e diabetes mellitus mal controlado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico. • Um exame laboratorial específico revelará a doença.
Displasia esquelética	<ul style="list-style-type: none"> • Acondroplasia, hipocondroplasia e osteogênese imperfeita apresentam-se com baixa estatura desproporcional; características dismórficas podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia do esqueleto revela anormalidade.
Raquitismo	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa estatura desproporcional, rosário raquítico, pernas arqueadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nível de vitamina D baixo. • Fosfatase alcalina elevada.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Resistência ao hormônio do crescimento (GH)	<ul style="list-style-type: none"> Insensibilidade ou resistência ao GH resulta em deficiência do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e baixa estatura extrema. Difícil distinguir da deficiência de hormônio do crescimento (DGH) por meios clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis de GH basal normais ou elevados. Resposta exagerada de GH após provocação. O teste de geração de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) revela o diagnóstico.
Craniofaringioma	<ul style="list-style-type: none"> Causa adquirida de deficiência de hormônio do crescimento (DGH). Tumor cístico, suprasselar, raro que se desenvolve a partir de ninhos do epitélio derivado da bolsa de Rathke, um precursor embrionário da hipófise anterior. Manifesta-se com cefaleia, diplopia, pressão intracraniana elevada e disfunção da hipófise. A disfunção endócrina é variável, mas geralmente inclui deficiências hormonais hipofisárias combinadas, e pode apresentar-se no pré ou pós-operatório. O tratamento inclui cirurgia com ou sem radioterapia. 	<ul style="list-style-type: none"> A ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica revela a massa suprasselar sólida/cística. Os testes da hipófise mostram diversas deficiências hormonais hipofisárias.
Abuso infantil	<ul style="list-style-type: none"> Causa adquirida de deficiência de hormônio do crescimento (DGH) reversível. Crianças que foram vítimas de abuso e negligência apresentam baixa estatura e um padrão de comportamento característico que inclui hiperfagia, hábitos alimentares bizarros que mimetizam transtornos alimentares compulsivos orgânicos, vômitos e polidipsia. 	<ul style="list-style-type: none"> Normalização dos níveis de hormônio do crescimento (GH) no teste de provocação, após a remoção do ambiente estressante.[26] [54]

Abordagem passo a passo do tratamento

O hormônio do crescimento humano recombinante (HCHr), também conhecido como somatropina, revolucionou o tratamento da deficiência de hormônio do crescimento (DGH). Extratos brutos de hipófise foram descontinuados após associação com a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ).^[55] O HCHr também tem sido usado na síndrome de Turner, na restrição do crescimento intrauterino (RCIU), na insuficiência renal crônica, na síndrome de Prader-Willi, na baixa estatura idiopática e na deficiência de SHOX.^{[32] [56] [57]}

A decisão de tratar um paciente com DGH deve ser tomada após levar em consideração os dados de crescimento, as concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e sua proteína de ligação 3 (IGFBP3), os resultados dos picos de concentrações de hormônio do crescimento (GH) após 2 testes de provocação e as preferências da criança/família. Diagnóstico e tratamento precoces permitem a continuidade do crescimento normal.

Hormônio do crescimento humano recombinante (HCHr)

Os pacientes são tratados com o HCHr subcutâneo administrado ao deitar.^[58] Um crescimento rápido de curta duração é acompanhado pela normalização de um crescimento de longa duração. O tratamento deve ser continuado até que se obtenha a altura final ou o fechamento epifisário.^[59] A posologia recomendada é de 0.175 mg/kg/semana a 0.4 mg/kg/semana por via subcutânea administrada em 6 ou 7 doses fracionadas diariamente. Talvez seja necessário considerar uma posologia alternativa em crianças obesas no início do tratamento.^[60] Um bom preditor de resposta ao tratamento é o ganho de altura no primeiro ano. Outros fatores incluem a idade e a altura no início do tratamento e a duração do tratamento.^[61] Estudos também sugeriram que o receptor do GH e os polimorfismos de IGFBP3 têm um papel na definição da resposta de crescimento, o que apresenta desafios na definição de um regime de dosagem ideal.^[62]

Em pacientes com DGH isolada em tratamento com o HCHr, um crescimento pré-puberal ideal determina melhor a altura final.^[29] A administração de uma dose dupla de GH no tratamento de pacientes púberes com uma DGH não aumenta a velocidade de crescimento.^[63] No entanto, alguns estudos demonstraram um aumento líquido de 4.6 cm a 5.7 cm na altura final da fase quase adulta, ao usar doses de 0.7 mg/kg/semana em oposição a 0.3 mg/kg/semana usado durante a puberdade.^[64] Em geral, não é recomendável aumentar a dose de GH na puberdade, a menos que a altura adulta predita esteja baixa, pois uma dose elevada pode agravar a hiperinsulinemia fisiológica na puberdade. Como uma terapia adjuvante, foi feita uma tentativa de adiar a puberdade com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) para tentar obter a altura final, porém, só houve um aumento moderado.^{[65] [66]}

O HCHr é seguro e bem tolerado. Não há risco de DCJ. Efeitos adversos incluem hipertensão intracraniana benigna, retenção de sal e água, pancreatite aguda e epifisiólise proximal do fêmur. Testes da função tireoidiana (TFTs) devem ser monitorados regularmente, pois hipotireoidismo pode ser revelado por intermédio do tratamento.^[67] O tratamento com o GH também resulta em aumento na conversão de cortisol para cortisona. Portanto, pacientes com deficiências hormonais hipofisárias combinadas (DHHC) submetidos à reposição de diversos hormônios podem precisar de um ajuste na dose. Há um risco elevado de hiperinsulinismo e diabetes mellitus do tipo 2.^[68] A segurança de longa duração do tratamento com hormônio do crescimento (GH), no entanto, é incerta.^[69]

Pacientes tratados com doses altas de GH hipofisário administradas 2 a 3 vezes/semana, possivelmente com altas concentrações de IGF-1, têm uma maior incidência de câncer colônico e doença de Hodgkin.^[70] Concentrações significativamente elevadas de IGF-1 têm sido associadas a câncer de

cólon, mama e próstata.[71] [72] [73] [74] [75] No entanto, não há evidências que sugiram um risco elevado de malignidades utilizando as recomendações de posologia atuais de HCHr. Em geral, o GH não deve ser administrado a pacientes com doença maligna ativa. A ausência de crescimento de um tumor ou de sua recorrência deve estar documentada por 6 a 12 meses antes de iniciar o tratamento.

Tratamento de outras deficiências hormonais hipofisárias

A confirmação do diagnóstico de DGH requer uma avaliação completa da hipófise para excluir outras disfunções hormonais da hipófise anterior e/ou posterior.

- A deficiência de hormônio estimulante da tireoide (TSH) deve ser tratada com levotiroxina.
- A deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) deve ser tratada com glicocorticoide. Esses pacientes não necessitam de tratamento com mineralocorticoides, já que eles não são regulados pelo ACTH. Esteroides sexuais na puberdade serão necessários somente se houver deficiência de gonadotrofina associada.
- A deficiência de gonadotrofina deve ser tratada com estrogênio nas meninas e com a testosterona nos meninos.
- O diabetes insípido é tratado utilizando-se terapia com desmopressina (DDAVP).

Não há efeitos deletérios da prolactina ou deficiência de oxitocina em crianças que sejam conhecidos.

Tratamento da causa subjacente

A DGH em pacientes com tumores do sistema nervoso central (SNC) ocorre mais frequentemente após radioterapia/cirurgia (ou seja, após o tratamento definitivo). No entanto, se a baixa estatura e a DGH permitirem o diagnóstico de um tumor do SNC, será necessário o encaminhamento urgente a um neurocirurgião.

Otimização da terapia de transfusão de sangue/quelação pode ser necessária em pacientes que desenvolvam uma DGH em razão da sobrecarga de ferro, embora essa complicação não seja geralmente reversível.

Pacientes com anomalias oculares devem ser encaminhados a um oftalmologista para detectar hipoplasia do nervo óptico ou uma lesão supraselar com efeito de massa que esteja pressionando os nervos/quiasmas ópticos.

As causas psicossociais da DGH precisam ser tratadas adequadamente porque a DGH é totalmente reversível e não responde tão bem ao hormônio do crescimento humano recombinante (HCHr).

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo

(resumo)

deficiência de hormônio do crescimento (GH) confirmada

1a

hormônio do crescimento humano recombinante (HCHr)

Agudo		(resumo)
	adjunto	tratamento específico de causa subjacente
	adjunto	tratamento de deficiências hormonais hipofisárias associadas

Opções de tratamento

Agudo

deficiência de hormônio do crescimento (GH) confirmada

1a

hormônio do crescimento humano recombinante (HCHr)

Opções primárias

» **somatotrofina (recombinante)**: 0.175 a 0.4 mg/kg/semana por via subcutânea administrado em 6-7 doses fracionadas diárias

» A decisão de tratar um paciente com HCHr deve ser tomada após levar em consideração o padrão de crescimento, as concentrações do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e sua proteína de ligação, os resultados dos picos de concentrações do GH após 2 testes de provocação e as preferências da criança/família.

» O HCHr é administrado por via subcutânea ao deitar.[58] Crescimento rápido de curta duração é acompanhado pela normalização de um crescimento de longa duração. O tratamento deve ser continuado até que se obtenha a altura final ou o fechamento epifisário.[59]

» Um bom preditor de resposta ao tratamento é o ganho de altura no primeiro ano. Outros fatores incluem a idade e altura no início do tratamento, duração do tratamento e, em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) isolada, o crescimento pré-puberal ao receber o tratamento.[29] [61]

» Não é recomendável aumentar a dose de GH na puberdade, a menos que a altura adulta predita esteja baixa, pois uma dose elevada pode agravar a hiperinsulinemia fisiológica na puberdade.

» O HCHr é seguro e bem tolerado. Não há risco de DCJ. Efeitos adversos incluem hipertensão intracraniana benigna, retenção de sal e água, pancreatite aguda e epifisiólise proximal do fêmur. Testes da função tireoidiana (TFTs) devem ser monitorados regularmente, pois hipotireoidismo pode ser revelado por intermédio do tratamento.[67] O tratamento com o GH também resulta em aumento na conversão de cortisol para cortisona. Portanto, pacientes com deficiências hormonais hipofisárias combinadas submetidos à reposição de diversos hormônios

Agudo

podem precisar de um ajuste na dose. Há um risco elevado de hiperinsulinismo e diabetes mellitus do tipo 2.[68]

» Talvez seja necessário considerar uma posologia alternativa em crianças obesas no início do tratamento.[60]

adjunto **tratamento específico de causa subjacente**

» Se houver a presença de um tumor no sistema nervoso central (SNC), será necessário o encaminhamento urgente a um neurocirurgião. GH não deve ser administrado em pacientes com doença maligna ativa. A ausência de crescimento de um tumor ou de sua recorrência deve estar documentada por 6 a 12 meses antes de iniciar o tratamento.

» Otimização da terapia de transfusão de sangue/quelação pode ser necessária em pacientes que desenvolvam uma DGH em razão da sobrecarga de ferro, embora essa complicação não seja geralmente reversível.

» Pacientes com anomalias oculares devem ser encaminhados a um oftalmologista para detectar hipoplasia do nervo óptico ou uma lesão supresselar com efeito de massa que esteja pressionando os nervos/quiasmas ópticos.

» As causas psicossociais da DGH precisam ser tratadas adequadamente porque a DGH é totalmente reversível e não responde tão bem ao hormônio do crescimento humano recombinante (HCHr).

adjunto **tratamento de deficiências hormonais hipofisárias associadas**

Opções primárias

» levotiroxina

OU

» dexametasona

-ou-

» hidrocortisona

OU

» estradiol

-ou-

» cipionato de testosterona

OU

Agudo

» desmopressina

- » A confirmação do diagnóstico de DGH requer uma avaliação completa da hipófise para excluir outras disfunções hormonais da hipófise anterior e/ou posterior.
- » A deficiência de hormônio estimulante da tireoide (TSH) deve ser tratada com levotiroxina.
- » A deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) deve ser tratada com glicocorticoide. Esses pacientes não necessitam de tratamento com mineralocorticoides, já que esse eixo está intacto. Esteroides sexuais na puberdade serão necessários somente se houver deficiência de gonadotrofina associada.
- » A deficiência de gonadotrofina deve ser tratada com estrogênio nas meninas e com a testosterona nos meninos.
- » O diabetes insípido é tratado utilizando-se terapia com desmopressina (DDAVP).
- » Não há efeitos deletérios da prolactina ou deficiência de oxitocina em crianças que sejam conhecidos.

Novidades

Hormônio do crescimento humano recombinante (VRS-317)

A Comissão Europeia concedeu a designação de medicamento órfão ao VRS-317, uma forma de ação prolongada do hormônio de crescimento humano recombinante para o tratamento da deficiência de hormônio do crescimento (DGH). O VRS-317 está sendo atualmente investigado quanto a segurança e eficácia de uma dosagem mensal em pacientes pediátricos com DGH.

Hormônio do crescimento (GH) de liberação prolongada

Formulações do hormônio do crescimento (GH) de liberação prolongada podem melhorar a adesão terapêutica. Nesse aspecto, a administração semanal de LB 03002 tem sido testada em pacientes pediátricos com deficiência de hormônio do crescimento (DGH). Os efeitos de curta duração em termos de velocidade do crescimento foram comparáveis ao hormônio do crescimento (GH) diário; entretanto, ainda não existem dados de longa duração.^{[76] [77]}

Ibutamoren

A Comissão Europeia concedeu a designação de medicamento órfão ao ibutamoren (ou MK-0677) para o tratamento da DGH, e ensaios clínicos estão em andamento. O ibutamoren é um novo medicamento que imita os efeitos da grelina, permitindo que o corpo produza seu próprio GH natural de forma fisiologicamente pulsátil em 24 horas. É administrado por via oral. Recebeu também a designação de medicamento órfão da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.

Recomendações

Monitoramento

O crescimento deve ser monitorado com base nos gráficos de crescimento adequados à idade e ao sexo. Em média, a puberdade contribui com 20 cm a 25 cm de altura nas mulheres e 25 cm a 30 cm nos homens, e isso depende das concentrações adequadas de hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). O monitoramento dos pacientes com uma causa adquirida de deficiência de hormônio do crescimento (DGH; por exemplo, tumores, radiação e distúrbios infiltrativos) dependerá das condições individuais.

Todos os pacientes sendo tratados com GH precisam ser monitorados, e devem continuar a receber tratamento até que se obtenha a altura final ou o fechamento epifisário.^[59] Atualmente, um tratamento contínuo com GH na infância e em idades mais avançadas para atingir o máximo de massa óssea normal e otimizar os efeitos metabólicos do GH está em avaliação.

Reavaliação endócrina deve ser realizada após o término do crescimento e da puberdade em pacientes com DGH idiopática para identificar os adultos com uma DGH contínua e determinar a necessidade de reposição hormonal com o GH para os adultos.^[95] Em 25% a 75% dos pacientes, a resposta do GH à provocação encontra-se na faixa normal.^[96] Os motivos para essa reversão da DGH não estão claros. Para pacientes com DGH adquirida em decorrência, por exemplo, de um craniofaringioma, ou aqueles com defeitos cerebrais estruturais disseminados ou pan-hipopituitarismo, o reteste pode não ser obrigatório.

Deficiências hormonais hipofisárias podem evoluir com o tempo, por isso é necessário fazer um monitoramento frequente, clínico e com investigações bioquímicas regulares.

Instruções ao paciente

Várias empresas fabricam o hormônio do crescimento humano recombinante (HCHr) idêntico ao GH humano em relação à estrutura, sem qualquer risco de doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ). Cada empresa farmacêutica tem seu design individual de caneta e método de identificação e administração da dose necessária. As canetas oferecem a conveniência das doses estarem pré-medidas; algumas não necessitam de uma agulha, e o GH é administrado através de pressão.

Os pais devem receber apoio e instruções adequadas sobre a forma de administrar a injeção subcutânea diariamente. O HCHr deve ser mantido sob refrigeração, geralmente na geladeira (mas não muito perto do compartimento do congelador), mas quando isso não for possível (por exemplo, quando em viagem), é recomendável o GH em pó em vez de líquido, se possível. O prazo de validade nos frascos deve ser verificado periodicamente.

Os pais devem ser informados de que será exigido de seu filho o monitoramento do crescimento e avaliação de outras deficiências hormonais hipofisárias regularmente. O paciente também pode exigir um reteste após o término do crescimento para determinar a necessidade de reposição quando adulto. [\[Child Growth Foundation: growth hormone deficiency - a guide for parents and patients\]](#) [\[The Growth Hormone Research Society\]](#) [\[Child Growth Foundation: endocrine gland disorders\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
revelação de hipotireoidismo central ao fazer um tratamento com GH	curto prazo	baixa
Testes da função tireoidiana (TFTs) devem ser monitorados regularmente, pois hipotireoidismo pode ser revelado por intermédio do tratamento.[67]		
estatura final baixa	longo prazo	alta
A deficiência de hormônio do crescimento (DGH) prolongada e não tratada resulta em um déficit considerável na altura final. Crianças com DGH não tratada atingem um escore de desvio-padrão (EDP) de altura final de -4 a -6.[28] [29]		
osteoporose	longo prazo	alta
A DGH não tratada está associada à densidade mineral óssea reduzida (DMO), e a continuação do tratamento com hormônio do crescimento (GH) em adultos jovens com início de DGH na infância está associada à melhora na DMO.[85]		
qualidade de vida baixa	longo prazo	alta
Frequentemente, adultos com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) apresentam humor deprimido com libido e energia reduzidas e sentimentos de isolamento social,[86] [87] os quais melhoram após o tratamento com hormônio do crescimento (GH).[88] [89]		
diabetes mellitus do tipo 2 relacionado ao tratamento com GH	longo prazo	baixa
Pode haver um risco de insensibilidade à insulina e ao diabetes mellitus do tipo 2. Isso é observado em adultos com DGH não tratada que, ao receberem o tratamento, podem piorar em relação à sensibilidade à insulina.[94]		
doença arterial coronariana	variável	média
Os efeitos em longo prazo da deficiência de hormônio do crescimento (DGH) na morbidade cardiovascular e na mortalidade são incertos. No entanto, adultos com DGH têm um aumento de massa de gordura e diminuição de massa corporal magra e óssea, estão muitas vezes com sobrepeso e têm lipídios elevados. O tratamento com o GH também está associado à espessura reduzida da íntima da carótida e à insensibilidade à insulina.[90] A mortalidade cardiovascular é elevada em pacientes com hipopituitarismo, especialmente nas mulheres.[91] [92] [93] O tratamento com GH pode reverter e reduzir muitas anormalidades.[78] [79] Entretanto, não está claro se o tratamento está associado à redução na mortalidade.		

Prognóstico

O hipopituitarismo prolongado não tratado resulta em um déficit considerável na altura final. Crianças não tratadas atingem um escore de desvio-padrão (EDP) de altura final de -4 a -6.[28] [29]

Os efeitos em longo prazo da deficiência de hormônio do crescimento (DGH) na morbidade cardiovascular e na mortalidade são incertos. No entanto, adultos com DGH têm um aumento de massa de gordura e diminuição de massa corporal magra e óssea, estão muitas vezes com sobrepeso e têm lipídios elevados. Eles frequentemente têm humor abatido com uma qualidade de vida comprometida. Tratamento com hormônio do crescimento (GH) pode reverter e reduzir muitas dessas anormalidades.[78] [79] A densidade mineral óssea de um adulto é melhorada com o tratamento contínuo, opostamente ao tratamento descontinuo. Portanto, no futuro, o tratamento pode ser rotineiramente recomendado para adultos com DGH grave.

O achado de uma hipófise posterior ectópica em pacientes com DGH isolada "idiopática" também demonstrou ser um marcador específico de DGH permanente[80] (embora outros estudos tenham demonstrado que não é sempre assim)[81] e ela está associada a um risco 2 vezes maior de evoluir para deficiências hormonais hipofisárias combinadas (DHHC) em comparação com a DGH isolada.[82] [83] [84] Além disso, a ausência do pedúnculo hipofisário tem sido associada à DHHC em oposição à DGH isolada.[2] [83] Estes dados implicam que a ressonância nuclear magnética (RNM) pode ser de uso prognóstico em pacientes com uma DGH isolada. Pacientes com DGH, em associação com hipopituitarismo total, provavelmente serão deficitários de GH quando adultos.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society

Publicado por: Growth Hormone Research Society

Última publicação em:
2000

América do Norte

American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update

Publicado por: AACE Growth Hormone Task Force

Última publicação em:
2009

Diretrizes de tratamento

Europa

Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010

Internacional

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society

Publicado por: Growth Hormone Research Society

Última publicação em:
2000

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency

Publicado por: Growth Hormone Research Society

Última publicação em:
1998

América do Norte

American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update

Publicado por: AACE Growth Hormone Task Force

Última publicação em:
2009

Update of guidelines for the use of growth hormone in children

Publicado por: Drug and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society)

Última publicação em:
2003

Recursos online

1. [Child Growth Foundation: growth hormone deficiency - a guide for parents and patients](#) (*external link*)
2. [The Growth Hormone Research Society](#) (*external link*)
3. [Child Growth Foundation: endocrine gland disorders](#) (*external link*)

Artigos principais

- Mehta A, Dattani MT. Congenital disorders of the hypothalamic-pituitary axis. In: Brook CG, Clayton PE, Brown RS, et al., eds. Clinical pediatric endocrinology. 5th ed. Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing; 2005:62-89.
- Saggese G, Ranke MB, Saenger P, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. Horm Res. 1998;50(6):320-40.
- Segal TY, Mehta A, Anazodo A, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar;94(3):780-5.
- Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. Lancet. 2004 Jun 12;363(9425):1977-87.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Feb;83(2):379-81.
[Texto completo](#)

Referências

1. Regal M, Paramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Dec;55(6):735-40.
2. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H, et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Sep;71(3):376-82.
3. Mehta A, Dattani MT. Congenital disorders of the hypothalamic-pituitary axis. In: Brook CG, Clayton PE, Brown RS, et al., eds. Clinical pediatric endocrinology. 5th ed. Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing; 2005:62-89.
4. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, et al. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. Endocr Rev. 2014 Jun;35(3):376-432. [Texto completo](#)
5. Craft WH, Underwood LE, Van Wyk JJ. High incidence of perinatal insult in children with idiopathic hypopituitarism. J Pediatr. 1980 Mar;96(3 Pt 1):397-402.
6. Dattani MT, Robinson IC. The molecular basis for developmental disorders of the pituitary gland in man. Clin Genet. 2000 May;57(5):337-46.
7. Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, et al. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. Endocr Rev. 2009 Dec;30(7):790-829. [Texto completo](#)

8. Woods KS, Cundall M, Turton J, et al. Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism. *Am J Hum Genet.* 2005 May;76(5):833-49. [Texto completo](#)
9. Alatzoglou KS, Turton JP, Kelberman D, et al. Expanding the spectrum of mutations in GH1 and GHRHR: genetic screening in a large cohort of patients with congenital isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3191-9. [Texto completo](#)
10. Argente J, Flores R, Gutiérrez-Arumí A, et al. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. *EMBO Mol Med.* 2014 Mar;6(3):299-306. [Texto completo](#)
11. Illig R. Growth hormone antibodies in patients treated with different preparations of human growth hormone (HGH). *J Clin Endocrinol Metab.* 1970 Dec;31(6):679-88.
12. Phillips JA 3rd, Hjelle BL, Seeburg PH, et al. Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Oct;78(10):6372-5. [Texto completo](#)
13. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, et al. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. *Nat Genet.* 1996 Jan;12(1):88-90.
14. Carakushansky M, Whatmore AJ, Clayton PE, et al. A new missense mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene in familial isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2003 Jan;148(1):25-30. [Texto completo](#)
15. Moseley CT, Mullis PE, Prince MA, et al. An exon splice enhancer mutation causes autosomal dominant GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):847-52. [Texto completo](#)
16. Salemi S, Yousefi S, Baltensperger K, et al. Variability of isolated autosomal dominant GH deficiency (IGHD II): impact of the P89L GH mutation on clinical follow-up and GH secretion. *Eur J Endocrinol.* 2005 Dec;153(6):791-802. [Texto completo](#)
17. Turton JP, Buchanan CR, Robinson IC, et al. Evolution of gonadotropin deficiency in a patient with type II autosomal dominant GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2006 Dec;155(6):793-9. [Texto completo](#)
18. Laumonnier F, Ronce N, Hamel BC, et al. Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. *Am J Hum Genet.* 2002 Dec;71(6):1450-5. [Texto completo](#)
19. Müller HL, Emser A, Faldum A, et al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3298-305. [Texto completo](#)
20. Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg.* 1999 Feb;90(2):251-7.
21. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr;62(4):397-409.

22. Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM, et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2009 Nov;35(7):616-32.
23. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6085-92. [Texto completo](#)
24. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, et al. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2752-6. [Texto completo](#)
25. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jun;42(6):581-6.
26. Albanese A, Hamill G, Jones J, et al. Reversibility of physiological growth hormone secretion in children with psychosocial dwarfism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 May;40(5):687-92.
27. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999 Dec 9;402(6762):656-60.
28. Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res.* 1996 Feb;39(2):295-302.
29. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, et al. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency: analysis of 195 patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res.* 1997;48(2):62-71.
30. Webb EA, O'Reilly MA, Clayden JD, et al. Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition. *Brain.* 2012 Jan;135(pt 1):216-27.
31. Birkebaek NH, Patel L, Wright NB, et al. Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5281-6. [Texto completo](#)
32. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct;15(suppl 2):1-29. [Texto completo](#)
33. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):3990-3. [Texto completo](#)
34. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, et al. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Aug;63(2):223-31.

35. Pena-Almazan S, Buchlis J, Miller S, et al. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5691-4. [Texto completo](#)
36. Esberg BH, Jacobsen BB. Isolated congenital growth hormone deficiency: severe hypoglycemia and neonatal giant cell hepatitis [in Danish]. *Ugeskr Laeger.* 1996 Nov 4;158(45):6467-9.
37. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 2000 Jun;25(2):182-6.
38. Machinis K, Pantel J, Netchine I, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet.* 2001 Nov;69(5):961-8. [Texto completo](#)
39. Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA Jr. Diagnosis and management of pediatric sellar lesions. *Front Horm Res.* 2006;34:83-104.
40. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952 Apr;40(4):423-41.
41. Mitchell H, Dattani MT, Nanduri V, et al. Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency. *Arch Dis Child.* 1999 May;80(5):443-7. [Texto completo](#)
42. Shah A, Stanhope R, Matthew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ.* 1992 Jan 18;304(6820):173-4. [Texto completo](#)
43. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res.* 1998;50(6):320-40.
44. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, et al. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2219-26.
45. Tillmann V, Tang VW, Price DA, et al. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary axis in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Nov-Dec;13(9):1577-83.
46. Birkebaek NH, Patel L, Wright NB, et al. Optic nerve size evaluated by magnetic resonance imaging in children with optic nerve hypoplasia, multiple pituitary hormone deficiency, isolated growth hormone deficiency, and idiopathic short stature. *J Pediatr.* 2004 Oct;145(4):536-41.
47. Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Spontaneous hypoglycemia in childhood is accompanied by paradoxically low serum growth hormone and appropriate cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3715-23. [Texto completo](#)
48. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, et al. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5696-703. [Texto completo](#)

49. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Vulsma T. Role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosis of congenital central hypothyroidism in infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):410-9. [Texto completo](#)
50. Mehta A, Hindmarsh PC, Dattani MT. An update on the biochemical diagnosis of congenital ACTH insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Mar;62(3):307-14.
51. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):780-5.
52. Alatzoglou KS, Turton JP, Kelberman D, et al. Expanding the spectrum of mutations in GH1 and GHRHR: genetic screening in a large cohort of patients with congenital isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3191-9.
53. Turton JP, Mehta A, Raza J, et al. Mutations within the transcription factor PROP1 are rare in a cohort of patients with sporadic combined pituitary hormone deficiency (CPHD). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul;63(1):10-8.
54. Skuse D, Albanese A, Stanhope R, et al. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency. *Lancet.* 1996 Aug 10;348(9024):353-8.
55. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2004 Jun 12;363(9425):1977-87.
56. Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):E1072-87. [Texto completo](#)
57. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):E1383-92.
58. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003 Oct;143(4):415-21. [Texto completo](#)
59. Rappaport R, Mugnier E, Limoni C, et al; French Serono Study Group. A 5-year prospective study of growth hormone (GH)-deficient children treated with GH before the age of 3 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):452-6. [Texto completo](#)
60. Hawcutt DB, Bellis J, Price V, et al. Growth hormone prescribing and initial BMI SDS: increased biochemical adverse effects and costs in obese children without additional gain in height. *PLoS One.* 2017 Jul 17;12(7):e0181567. [Texto completo](#)
61. Saggese G, Federico G, Barsanti S, et al. The effect of administering gonadotropin-releasing hormone agonist with recombinant-human growth hormone (GH) on the final height of girls with isolated GH

- deficiency: results from a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):1900-4. [Texto completo](#)
62. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency: an update. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Oct;6(10):562-76.
63. Fradkin JE, Schonberger LB, Mills JL, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients in the United States. *JAMA.* 1991 Feb 20;265(7):880-4.
64. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, et al; Genentech, Inc. Cooperative Study Group. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Oct;85(10):3653-60. [Texto completo](#)
65. Mericq MV, Eggers M, Avila A, et al. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):569-73. [Texto completo](#)
66. Stanhope R, Albanese A, Hindmarsh P, et al. The effects of growth hormone therapy on spontaneous sexual development. *Horm Res.* 1992;38(suppl 1):9-13.
67. Porretti S, Giavoli C, Ronchi C, et al. Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does L-T(4) therapy become mandatory? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2042-5.
68. Mehta A, Hindmarsh PC. The use of somatropin (recombinant growth hormone) in children of short stature. *Paediatr Drugs.* 2002;4(1):37-47.
69. Swerdlow AJ, Cooke R, Albertsson-Wikland K, et al. Description of the SAGhE cohort: a large European study of mortality and cancer incidence risks after childhood treatment with recombinant growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):172-83. [Texto completo](#)
70. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, et al. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet.* 2002 Jul 27;360(9329):273-7.
71. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Apr 7;91(7):620-5. [Texto completo](#)
72. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet.* 1998 May 9;351(9113):1393-6.
73. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci EL. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. *Semin Cancer Biol.* 1998 Aug;8(4):263-73.
74. Furstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol.* 2002 May;3(5):298-302.

75. Palmqvist R, Hallmans G, Rinaldi S, et al. Plasma insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Gut*. 2002 May;50(5):642-6. [Texto completo](#)
76. Khadilkar V, Radjuk KA, Bolshova E, et al. 24-month use of once-weekly GH, LB03002, in prepubertal children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):126-32.
77. Hwang JS, Lee HS, Chung WY, et al. Efficacy and safety of LB03002, a once-weekly sustained-release human GH for 12-month treatment in Korean children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jul 6;169(2):179-85.
78. Amato G, Carella C, Fazio S, et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Dec;77(6):1671-6.
79. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb;83(2):382-95. [Texto completo](#)
80. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest*. 2004 May;27(5):496-509.
81. Léger J, Danner S, Simon D, et al. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):650-6. [Texto completo](#)
82. Pellini C, di Natale B, De Angelis R, et al. Growth hormone deficiency in children: role of magnetic resonance imaging in assessing aetiopathogenesis and prognosis in idiopathic hypopituitarism. *Eur J Pediatr*. 1990 May;149(8):536-41.
83. Bozzola M, Mengarda F, Sartirana P, et al. Long-term follow-up evaluation of magnetic resonance imaging in the prognosis of permanent GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2000 Oct;143(4):493-6. [Texto completo](#)
84. Chen S, Léger J, Garel C, et al. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul;84(7):2408-13. [Texto completo](#)
85. Conway GS, Szarras-Czapnik M, Racz K, et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jun;160(6):899-907.
86. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev*. 1995 Feb;16(1):63-86.
87. Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, et al. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Jan;40(1):111-6.

88. Attanasio AF, Shavrikova EP, Blum WF, et al. Quality of life in childhood onset growth hormone-deficient patients in the transition phase from childhood to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4525-9. [Texto completo](#)
89. Moock J, Albrecht C, Friedrich N, et al. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jan;160(1):17-24.
90. Colao A, Di Somma C, Spiezia S, et al. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3416-24. [Texto completo](#)
91. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990 Aug 4;336(8710):285-8.
92. Bülow B, Hagmar L, Eskilsson J, et al. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):574-84. [Texto completo](#)
93. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001 Feb 10;357(9254):425-31.
94. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009 Apr;30(2):152-77.
95. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb;83(2):379-81. [Texto completo](#)
96. de Boer H, van der Veen EA. Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;82(7):2032-6. [Texto completo](#)

Imagens

Herança genética	Tipo	Fenótipo	Gene	Natureza das mutações
Autossômica recessiva	IA	Baixa estatura grave, anticorpos anti-GH no tratamento	<i>GH-1</i>	Deleções, substituições de aminoácidos
	IB	Baixa estatura menos grave; nenhum anticorpo anti-GH	<i>GH-1/ GHRHR</i>	Mutações do local de junção (splicing), substituições de aminoácidos
Autossômica dominante	II	Baixa estatura menos grave; nenhum anticorpo anti-GH	<i>GH-1</i>	Mutações do local de junção (splicing)
Recessiva ligada ao cromossomo X	III	Baixa estatura (DGH) com agamaglobulinemia	?	?

Figura 1: Tipos de síndrome familiar de deficiência isolada de hormônio do crescimento

Do acervo de Mehul Dattani

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Ameeta Mehta, MBBS, DCH, DNBE, MSc, MRCP, MD

Paediatric Endocrinologist
London, UK

DIVULGAÇÕES: AM is an author of several references cited in this topic.

Mehul T. Dattani, MBBS, DCH, FRCPCH, FRCP, MD

Professor of Paediatric Endocrinology

Consultant in Paediatric and Adolescent Endocrinology, Great Ormond Street Hospital for Children and, University College London Hospitals, London, UK

DIVULGAÇÕES: MTD has received lecture fees from Novo Nordisk, Pfizer, and Ipsen; consultancy fees from Novo Nordisk, Pfizer, Ipsen, and Sandoz; and is a member of a Novo Nordisk advisory board. Novo Nordisk, Pfizer, Ferring, Ipsen, Lilly, Merck, and Serono have made financial contributions to MTD's departmental teaching programme. MTD declares that none of these activities are related to this topic. MTD is an author of a number of references cited in this topic.

// Reconhecimentos:

Dr Ameeta Mehta and Dr Mehul T. Dattani would like to gratefully acknowledge Dr Kyriaki S. Alatzoglou, a previous contributor to this topic. KSA is an author of a number of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Martin Savage, MA, MD, FRCP, MRCPCH

Professor of Paediatric Endocrinology (Emeritus)

Department of Endocrinology, William Harvey Research Institute, St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry, John Vane Science Centre, London, UK

DIVULGAÇÕES: MS has received honoraria and consultancy payments from Ipsen, Pfizer, Novo Nordisk, and Merck Serono.

Paul Saenger, MD, MACE

Professor of Pediatrics

Department of Pediatrics (Endocrinology), Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.