

O DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH) EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Flávia Oliveira da Silva Soares¹, Rafaela Ceron².

Resumo

O hormônio do crescimento, mais conhecido como GH é o principal regulador da evolução corporal e é produzido pela hipófise. Sua secreção em pouca quantidade pode causar danos durante o crescimento e desenvolvimento infantil, além de problemas de regulação corporal causando a deficiência de hormônio do crescimento ou DGH. O diagnóstico da DGH é bastante desafiador, pois dentre vários testes laboratoriais não foi determinado um que seja padrão ouro. Os variados exames para determinação da DGH consistem em testes de estimulação com variados fármacos: clonidina, insulina, arginina, glucagon e L-dopa, exames radiográficos como raios-X de punho para avaliação de idade óssea e também ressonância magnética para avaliação da hipófise. O tratamento recomendado quando confirmada a falta de hormônio no paciente pediátrico é a administração diária de injeções subcutâneas de GH recombinante, o qual possui altas taxas de sucesso e estabilização no crescimento.

Palavras-chave: Hormônio do crescimento. GH. Deficiência. Testes de estimulação.

Abstract

Growth hormone, better known as GH, is the main regulator of body evolution and is produced by the pituitary gland. The low secretion can cause damage during growth and child development, in addition to problems with body regulation causing growth hormone deficiency or DGH. The diagnosis of DGH is quite challenging, as among several laboratory tests, a gold standard has not been determined. The various tests to determine the DGH consist of stimulation tests with various drugs: clonidine, insulin, arginine, glucagon and L-dopa, radiographic examinations such as wrist X-rays to assess bone age and also magnetic resonance imaging to assess the pituitary. The recommended treatment when confirmed the lack of hormone in the pediatric patient is the daily administration of subcutaneous injections of recombinant GH, which has high success rates and growth stabilization.

Keywords: Growth hormone. GH. Deficiency. Estimulation tests.

Introdução

O hormônio do crescimento (GH) é o principal regulador da evolução corporal produzido na glândula hipófise anterior, ele é um polipeptídeo e sua secreção apresenta-se de forma pulsátil por células específicas e seu ápice acontece durante o sono profundo. Também tem ações importantes no metabolismo protéico, lipídico e de carboidratos durante toda a vida (HOPPEN; PERASSOLO, 2010; BRASIL, 2018; DATTANI; MALHOTA., 2019).

O déficit de GH implica na falta de crescimento infantil, em casos graves problemas glicêmicos e também pode ser acompanhado de outra deficiência hormonal. A baixa estatura decorre de

1 Acadêmico do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR Endereço Eletrônico para correspondência: anasilvatru@gmail.com

2 Biomédica, mestranda, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: rafaeceron@yahoo.com.br



fatores não endócrinos como anormalidade cromossômica, falta de alimentação adequada ou também doenças crônicas e pode também ter fatores endócrinos: hipotireoidismo, hipogonadismo e as alterações no eixo do hormônio do crescimento com o fator de crescimento semelhante a insulina (GH/IGF-I) (HOPPEN; PERASSOLO, 2010).

IGF-1, ou somatomedina que é um hormônio que está diretamente ligado ao crescimento celular e de tecidos, além de ajudar a manter os níveis de açúcar no sangue é secretado pelo fígado e aparece junto ao estímulo de GH (COLLET-SOLBERG *et al.*, 2020).

No passado o diagnóstico da deficiência do hormônio do crescimento (DGH) era realizado apenas por exames clínicos destacando-se como principal o histórico familiar analisado. A DGH atualmente, ainda é um desafio. São utilizados testes de triagem (baixa estatura grave) e confirmatórios (teste de estímulo de GH com arginina, clonidina, glucagon, insulina e L-dopa) em crianças já com baixa estatura comprovada (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008; MOUTINHO; COLLET-SOLBERG, 2011).

A insuficiência de crescimento em crianças vem gradativamente sendo investigada, causas genéticas e inovações na biologia molecular acrescentam enorme contribuição para o entendimento da DGH (COLLET-SOLBERG *et al.*, 2019).

O objetivo do artigo exposto é revisar a literatura dos últimos anos, a fim de encontrar em artigos científicos os caminhos para o diagnóstico da deficiência do hormônio do crescimento em crianças. Analisar novas tecnologias, exames, técnicas e identificar quais são os avanços nessa área.

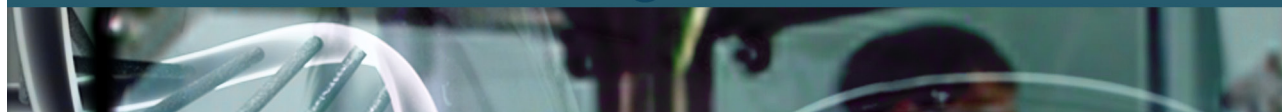
Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura utilizando das seguintes bases de dados: *Scielo*, *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Acadêmico* e para selecionar os artigos e textos foram utilizados os descritores a seguir: *growth hormone*, *deficiency*, *somatotofin*, *pituitary*, *short stature*, *diagnosis*. O período da pesquisa ocorreu de janeiro a junho de 2020 e a revisão conta com artigos dos últimos 10 anos.

Discussão

A baixa estatura infantil é uma queixa muito conhecida por inúmeros profissionais endócrinos, quando é descartada a hipótese de síndromes como Turner, displasia esquelética ou doença crônica o profissional que acompanha a criança deve considerar histórico familiar, genética, analisar quantos desvios padrão a criança está abaixo da média, se há a deficiência de outro hormônio hipofisário (STANLEY, 2012; BRASIL, 2018).

Sabe-se que a deficiência do hormônio do crescimento (DGH) pode surgir de causas isoladas, chamando de DGH idiopática ou também pode aparecer em crianças por fatores



secundários, isto é, causada por algum outro motivo por exemplo trauma, infecções e tumores, chamada também de adquirida. O diagnóstico da primeira forma elencada no artigo é de grande dificuldade e desconhecimento presentemente, entretanto de grande valia para o conhecimento de seu aparecimento em crianças, ambas os formatos da doença requerem testes de secreção de GH, exames de imagem como ressonância magnética (RM) e raios-X de punho para avaliar melhor a qual classificação o paciente pertence (DI IORGI *et al.*, 2016).

A análise do GH está longe de ser considerada “padrão ouro” em todas as técnicas dispostas no mundo, pois não há uma padronização universal para tal, diferentes metodologias e valores de referência no mundo precisam entrar em consenso para chegarmos a um diagnóstico perfeitamente completo e universal (POLYCHRONAKOS, 2016).

Os dados fornecidos desde o nascimento devem fornecer a história do paciente, com base neste histórico é traçado a metodologia a ser utilizada. O exame físico é um exemplo de teste básico para a análise de características e/ou presença de anormalidades na criança. Com isso, podemos acrescentar a classificação púbere em adolescentes, melhor dizendo, determinar se a puberdade e a maturação sexual já estão bem estabelecidas, pois assim pode-se definir o tratamento com eficácia e resultado. O crescimento físico e a velocidade de crescimento são os principais fatores para a determinação da DGH no campo clínico e testes de estimulação hormonal são de difícil interpretação visto que o GH é um hormônio de característica pulsátil, diante disso sua mensuração é um tanto quando desafiadora, em crianças com desenvolvimento lento e baixos níveis de fatores de crescimento os testes de estimulação são indicados juntamente com dados clínicos, exames bioquímicos e neuro radiológicos, do mesmo modo que exames moleculares auxiliam no diagnóstico (DATTANI; MALHOTA, 2019).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a avaliação do crescimento infantil é uma técnica já padronizada. Ela consiste na medição da altura, peso e a circunferência da cabeça (ou perímetro cefálico), esses valores devem ser plotados em gráficos que o médico acompanhará durante todo o desenvolvimento infantil (ROGOL; HAYDEN, 2014).

Para a comprovação de DGH infantil devem ser considerados exames de triagem e de confirmação. O grau de avaliação do retardo do crescimento, avaliação familiar, gráficos, quadro clínico, diagnóstico de outra doença secundária, estes todos são considerados exames de *screening* ou de triagem. A radiografia do punho é totalmente para triagem da criança, pois se precisa saber em qual fase seu desenvolvimento está para sua avaliação ser de forma completa. Os confirmatórios são eles: teste provocativo (ou de estímulo) do GH, concentração de GH em 12 ou 24h e exames de imagem da região da hipófise (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008).

A radiografia de punho comumente utilizada para determinação da idade óssea é avaliada pelo método atlas radiológico de *Greulich e Pyle* ou pode ser interpretada pelo método de *Tanner e Whitehouse* (TW2), uma forma descomplicada para apontar um diagnóstico, entretanto um recurso limitado, pois sua análise na faixa etária abaixo de 5 anos não é facilmente interpretado (DATTANI; MALHOTA, 2019).



Na investigação completa da DGH ou qual é a causa da baixa estatura a recomendação de exames bioquímicos é extensa, são eles: hemograma completo, uréia, testes de função hepática, TSH, cortisol, IGF-1 e IGFBP3, prolactina, LH e FSH (DATTANI; MALHOTA, 2019).

Os níveis de IGF1 e IGFBP3 devem ser avaliados em pacientes com a idade óssea muito atrasada, pois agregam muito valor ao teste de estimulação, isto é, se esses exames mostrarem valores muito baixos o teste de estimulação não é realizado. O diagnóstico da deficiência do hormônio do crescimento pode ser confirmado sem que tenha sido realizados testes farmacológicos com as seguintes condições: o comprometimento do crescimento for grande, a idade óssea do paciente esteja muito atrasada, a medição do IGF1 e IGFBP3 tenha sido muito baixa e haja outro déficit de hormônio encontrado (RICHMOND; ROGOL, 2020).

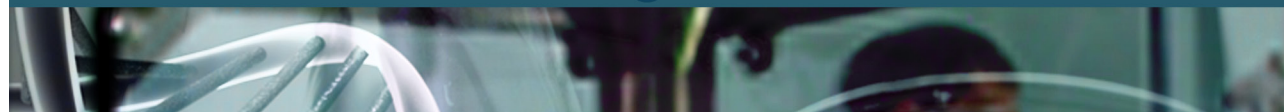
O principal exame laboratorial para o diagnóstico da DGH é o teste provocativo de GH, possuindo 2 a 4 horas de duração, essa técnica possui seus riscos juntamente com efeitos colaterais. As principais substâncias utilizadas para estimular a secreção de hormônio do crescimento são: arginina, insulina, glucagon, clonidina e L – dopa, e o limite de secreção é facultativo, ou seja, não foi definido mundialmente o valor de referência. Existem países que adotam o ponto de corte 6mg/L e outros que determinam ser 10mg/L (STANLEY, 2012).

Outro teste farmacológico de provocação existente, entretanto não muito utilizado é com hormônio liberador de GH (GHRG), seus resultados podem dar falsos negativos em crianças com distúrbios no hipotálamo. O ponto negativo dos testes são seus efeitos colaterais que incluem náuseas, hipoglicemia e hipotensão. A principal queixa desses testes é sua falta de reprodutibilidade e variabilidade nos resultados de acordo com a substância utilizada, pesquisas nos mostram que a quantidade de GH secretada varia se por acaso utilizada a insulina e a comparando a clonidina, por exemplo. Por esse motivo alguns países não adotam mais o teste para fim de diagnóstico confirmatório (STANLEY, 2012; CHINOY; MURRAY, 2016).

No Reino Unido a sugestão para o teste provocativo é realizar dois testes para obter um melhor resultado devido ao grande número de resultados falsos positivos em crianças normais, ou seja, pode ser escolhido o teste com glucagon e também com clonidina para um resultado mais preciso (DATTANNI; MALHOTA, 2019).

Todos os exames realizados devem levar em consideração a idade e a concentração de hormônios sexuais pois eles estão diretamente ligados a secreção de GH e também deve-se observar o nível de IMC do paciente que influencia na resposta do GH nos testes de estimulação que são importantes ferramentas de diagnóstico (RICHMOND; ROGOL, 2020).

Ao longo dos últimos dois anos foram pesquisadas alternativas de diagnóstico para a DGH devido à falta de “teste padrão”. Os autores elucidaram dois testes descobertos: o primeiro abrange o fato da secreção de GH poder ser estimulada por moléculas sintéticas (geralmente via oral), sendo assim, o teste utiliza uma substância que segrega o hormônio GH, testando assim o eixo da grelina no paciente e não manipula o eixo comum (eixo do hormônio liberador de GH/ IGF1). Grelina é chamado de “hormônio da fome” popularmente, pois seu principal papel está ligado ao estímulo



do apetite. Ele é produzido pelo estômago, é responsável pelo balanço energético, lipogênese e adipogênese. É falado do eixo GH/grelina devido aos hormônios estarem relacionados, visto que a grelina é liberador de hormônio do crescimento. Este teste ajuda principalmente na pesquisa infantil. Já o segundo teste, por sua vez possui altos níveis de precisão, examina a expressão gênica do paciente, ou seja, de acordo com o genoma analisado o nível de GH é descoberto através de genes específicos (ANDRÉIA *et al.*, 2011; CLAYTON *et al.*, 2019).

A ressonância magnética tem um importante papel no diagnóstico da DGH e é considerada “padrão ouro” de exame de imagem para a avaliação da hipófise infantil. É um exame não invasivo, imagens bem formadas e a discrepância entre os tecidos é bem delimitada. A hipófise, entretanto, é um órgão variável, isto é, a cada período da vida desde o neonatal ela obtém um formato além disso muda de acordo com sexo. A avaliação do tamanho hipofisário, melhor dizendo, a medida da altura glandular é o que se utiliza. Seu valor normal em crianças é de 3 a 6 mm. Além da técnica de ressonância magnética comumente utilizada por muitos profissionais, pode ser utilizada também a *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), ela agrega outros dados de más formações no cérebro associando os defeitos hipofisários oferecendo informações quantitativas e qualitativas da microestrutura da glândula pituitária conjuntamente outra técnica avançada de ressonância pode ser utilizada: espectroscopia de RM para avaliação de lesão da glândula e estimar a quantidade de metabólitos funcionantes cerebrais (DI IORGI *et al.*, 2016; FOUNTAS; KARAVITAKI, 2017).

A neuroimagem nos auxilia descartando possibilidades de tumores hipofisários em crianças pequenas e seus principais achados na DGH são hipófise posterior ectópica, crescimento insuficiente da hipófise anterior com haste hipofisária fina ou pode ser ausente. Contudo, algumas crianças podem não apresentar alterações hipofisárias e possuir uma ressonância com resultado normal. Caso encontrada alguma anormalidade em ressonância magnética, o diagnóstico de DGH aumenta significativamente. Pois o exame bioquímico mais grave é condizente com uma radiografia com a presença de anomalia e, portanto, DGH clínico (CHINOY, MURRAY, 2016; DATTANI; MALHOTA, 2019).

Atualmente não muito utilizadas, as investigações genéticas podem contribuir no diagnóstico da DGH. Com tecnologias de expansão de diagnóstico (exoma completo e sequenciamento de genoma inteiro) podem ser realizados ensaios de pesquisa para o auxiliamento no diagnóstico clínico. Existem vários genes que já são estudados e contribuem no papel da secreção do GH e suas mutações podem ser identificadas e assim concluir juntamente com resultados bioquímicos e de exames de imagem um resultado positivo para o desfecho do diagnóstico da deficiência do hormônio do crescimento (WEBB; DATTANI, 2015; CHINOY; MURRAY, 2016).

Como auxílio para o crescimento de crianças com DGH o r-hGH é utilizado e ele consiste em injeções subcutâneas diárias e é altamente eficiente e seguro para o crescimento infantil (CLAYTON *et al.*, 2019).

Logo após o diagnóstico da deficiência no organismo um tratamento é recomendado, o qual consiste em injeções diárias de hormônio. A constatação de falta de hormônio é extremamente



necessária para evitar injeções desnecessárias, caras e sem efeito em crianças sem utilidade. A terapia de reposição hormonal tem como objetivo fazer a criança alcançar a altura desejada dentro da área estimada em gráfico pelo médico. Além de auxiliar na altura, o r-hGH executa um importante papel na parte de regulação e metabolismo de composição corporal, desse modo quando adultos podem ser associados alguns fatores como problemas cardiovasculares, perfil lipídico anormal, diminuição de força muscular e qualidade de vida prejudicada (INZAGHI; CIANFRANI, 2013; MURRAY *et al.*, 2016).

Quando adultos os pacientes diagnosticados com DGH devem realizar um reteste e a resposta é muito positiva, melhor dizendo, ao final do crescimento e tratamento com GH humano recombinante (r-hGH) apresentam secreção de GH normalizada. Para o resultado ser confirmatório, e não apresentar falsos positivos o novo teste deve ser realizado em um intervalo de 1 a 3 meses após o término do tratamento (INZAGHI; CIANFRANI, 2013; ROSE, 2019).

No tratamento da DGH certos biomarcadores são levados em conta para avaliar seu *feedback* e assim oferecer retorno ao paciente, são utilizados os de linha de base, por exemplo pico de DGH no teste de estimulação, grau de baixa altura comparado aos pais entretanto, esses são pouco empregados pois a associação desses fatores em relação ao tratamento com o GH recombinante é fraca. Portanto um marcador descoberto e amplamente relacionado ao sucesso da terapêutica é o de renovação óssea relacionado ao fragmento da renovação de colágeno tipo X. Este sim, possui alta relação a taxa de sucesso do r-hGH (CLAYTON *et al.*, 2019).

Conclusão

O diagnóstico da deficiência de hormônio do crescimento, atualmente, é um grande desafio laboratorial. A falta de um exame padrão ouro e a arbitrariedade na escolha de valores de referência para testes de estimulação dificulta ainda mais a avaliação da DGH. Pode-se destacar exames de mais valia: testes de estimulação, ressonância magnética e a investigação genética que está a cada dia sendo melhor aprimorada para nos auxiliar nesse quesito. O tratamento com injeções diárias de GH recombinante ainda possui um alto custo para as famílias e apesar disso, possui altas taxas de sucesso no crescimento infantil. Suas doses devem ser avaliadas por endocrinologistas pois sua administração depende do perfil do paciente.

Referências

BRASIL. PORTARIA CONJUNTA Nº 28, DE 30 DE NOVEMBRO DE 2018. DISPONIVEL EM: <https://www.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>. 22/02/2020.

CHINOY, A.; MURRAY, P. G. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 30, n.6, p. 737–747. 2016.

CLAYTON, P. E.; WHATMORE, A.J. Two years of growth hormone 2017-18. *Growth Hormone & IGF Research*. v. 48, n. 49, p. 60-64. 2019.



COLLETT-SOLBERG, P. F.; JORGE, A. A. L.; BOGUSZEWSKI, M. C. S. MILLER, B. S.; CHOONG, C. S. Y. COHEN, P.; SAENGER, P. Growth hormone therapy in children: research and practice – A review. *Growth Hormone & IGF Research*. v. 19, n. 44, p. 20–32. 2019.

COLLETT-SOLBERG, P. F.; AMBLER, G.; BACKELJAUW, P. F.; BIDLINGMAIER, M.; BILLER, B. M. K.; BOGUSZEWSKI, M. C. S.; CHEUNG, P. T.; CHOONG, C. S. Y.; COHEN, L. E.; COHEN, P.; DAUBER, A.; DEA, C. L.; GONG, C.; HASEGAWA, Y.; HOFFMAN, A. R.; HOFMAN, P. L.; HORIKAWA, R.; JORGE, A. A. L.; JUUL, A.; KAMENICKÝ, P.; KHADILKAR, V.; KOPCHICK, J. J.; KRISTRÖM, B.; LOPES, M. L. A.; LUO, X.; MILLER, B. S.; MISRA, M.; NETCHINE, I.; RADOVICK, S.; RANKE, M. B.; ROGO, A. D.; ROSENFELD, R. G.; SAENGER, P.; WIT, J. M.; WOELFLE, J. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Hormone Research in Paediatrics*. v. 92, p. 1-14. 2020.

DATTANI, M. T.; MALHOTA, N. A review of growth hormone deficiency. *Paediatrics and child health*. v. 29, v. 7, p. 285-292. 2019.

DI IORGI, N.; MORANA, G.; ALLEGRI, A. E. M.; NAPOLI, F.; GASTALDI, R.; CALCAGNO, A.; MAGHNIE, M. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 30, v. 6, p. 705–736. 2016.

FOUNTAS, A.; KARAVITAKI, N. Diagnosis of pituitary disease. *Medicine*. v. 41, n. 9, p. 1-6. 2017.

HOPPEN, A.; PERASSOLO, M. S.; Growth hormone treatment: low stature versus aging. *Revista conhecimento online*. v.1, p. 1-15. 2010.

INZAGHI, E.; CIANFARANI, S. The Challenge of Growth Hormone Deficiency Diagnosis and Treatment during the Transition from Puberty into Adulthood. *Frontiers in Endocrinology*. v. 4, p.1-9, 2013.

MOUTINHO, Flavio; COLLETT-SOLBERG, Paulo. Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, v.55, n.8, p.559-65, 2011.

MURRAY, P. G.; DATTANI, M. T.; CLAYTON, P. E. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Archives of Disease in Childhood*. v. 101, p, 96-100. 2016.

PAULA, L. P.; CZEPIELEWSKI, M. A. Evaluating Diagnosis Methods on Childhood GH (DGH) Deficiency: IGFs, IGFBNPs, Releasing Tests, GH Rhythm and Image Exams. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabolismo*. v. 52.n. 5. p. 734-744. 2008.

POLYCHRONAKOS, C. Laboratory Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children. *Growth Hormone Deficiency*. p.95–107. 2016.

RICHMOND, E.; ROGOL, A. D. Testing for growth hormone deficiency in children. *Growth hormone & IGF Research*. v. 50, p. 57-60. 2020.

ROGOL, A. D.; HAYDEN, G. F. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *The journal of pediatrics*. v. 164, n. 5, p. 1-20. 2015.

ROHDE, A.; OBARA-MOSZYNSKA, M. Idiopathic short stature, current knowledge and perspectives – Review article. *Pediatrics Polska*. v. 92, n. 3, p. 303-308. 2017.

ROSE, S. R. Management options for pediatric growth hormone deficiency. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. v. 7, n. 2, p. 47–55. 2019.

STANLEY, Takara. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. v. 19, p. 47-52. 2012.

WEBB, E. A.; DATTANI, M. T. Understanding hypopituitarism. *Paediatrics and child health*. v. 3, n. 7, p. 1-7. 2015.