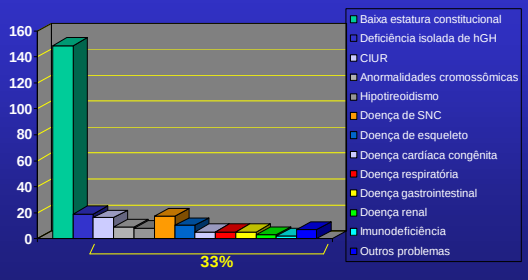
Avaliação laboratorial do crescimento

Paulo Ferrez Collett-Solberg

Causas para baixa estatura

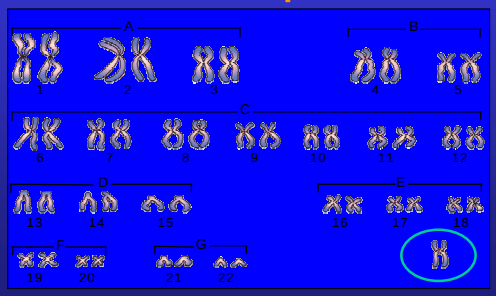


Horner JM et al: Pediatrics 62:529

Diagnóstico diferencial de baixa estatura

- **Variantes normais (90%)**
  - Atraso constitucional do desenvolvimento
  - Baixa estatura genética
- **Síndromes**
  - Síndrome de Down
  - Síndrome de Turner
  - Hipo/acondroplasia
  - Síndrome de Russell-Silver
  - Síndrome de Prader-Willi

Cariótipo



Diagnóstico diferencial de baixa estatura

- **Variantes normais (90%)** Atraso constitucional do desenvolvimento; Baixa estatura genética
- **Síndromes** Síndrome de Turner; Hipo/acondroplasia; Síndrome de Russell-Silver; Síndrome de Prader-Willi
- **Doenças sistêmicas** Insuficiência renal; Doenças inflamatórias intestinais; Desnutrição; Fibrose cística; Doenças cardíacas congênitas

Avaliação de baixa estatura
Testes iniciais

- **Radiologia:** Idade óssea
- **Testes genéticos:** Cromossomos em meninas
- **Testes gerais:** Hemograma; Velocidade de sedimentação e Ptn c reativa; Sódio, Potássio, Cálcio, Fósforo; Testes da função hepática; Testes da função renal; Anticorpos para doença celíaca

Diagnóstico diferencial de baixa estatura

- Variantes normais (90%)
  - Atraso constitucional do desenvolvimento
  - Baixa estatura genética
- Síndromes
  - Síndrome de Turner
  - Hipo/acondroplasia
  - Síndrome de Russell-Silver
  - Síndrome de Prader-Willi
- Doenças sistêmicas
  - Insuficiência renal
  - Doenças inflamatórias intestinais
  - Desnutrição
  - Fibrose cística
  - Doenças cardíacas congênitas
- Doenças endócrinas
  - Hipotireoidismo
  - Hipogonadismo
  - Síndrome de Cushing
  - Deficiência de hormônio do crescimento

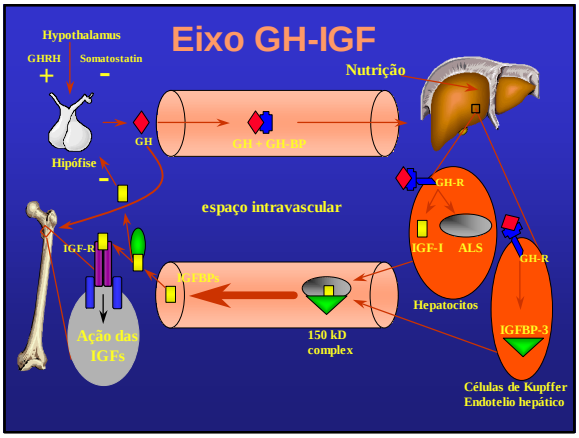
Hipotireoidismo

- Exame Físico
  - Baixa estatura (altura mais afetada que peso)
  - Atraso da puberdade
  - Diminuição da atividade física, cansaço
  - Constipação
  - Pele e cabelos secos
  - Bradicardia
  - Atraso na fase do relaxamento dos reflexos
  - Bócio
  - Mixedema
- Exames laboratoriais
  - TSH
  - T_4 – T_4 livre
  - Hipercolesterolemia

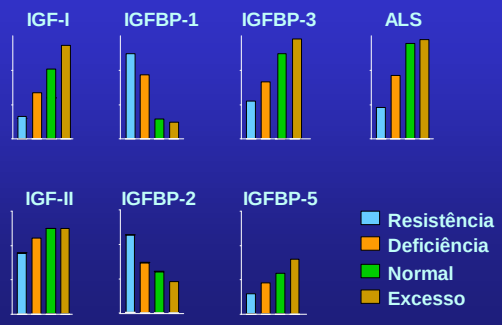
Hipogonadismo

- Classificação
  - Hipogonadismo hipogonadotrópico – FSH e LH baixos
    - Não ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas
  - Hipogonadismo hipergonadotrópico – FSH e LH elevados
    - Insuficiência gonadal
- Toda criança pré-púbere tem hipogonadismo hipogonadotrópico fisiológico
- Atraso constitucional do crescimento tem hipogonadismo hipogonadotrópico

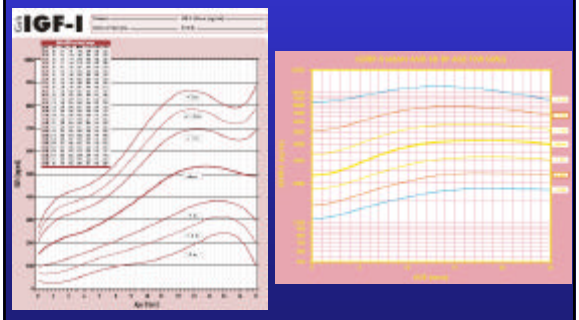
Eixo GH-IGF



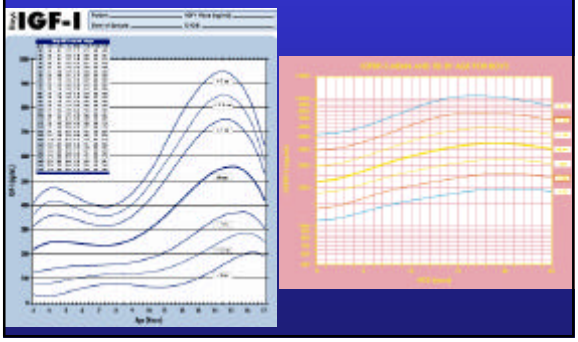
Regulação do eixo IGF por GH



IGF-I e IGFBP-3 meninas

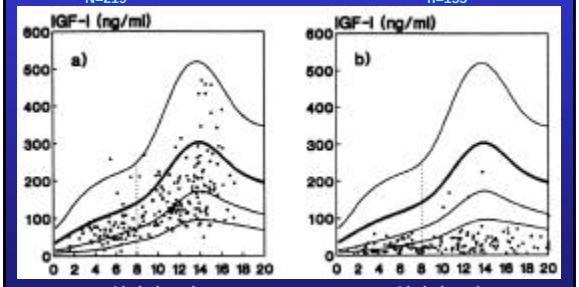


IGF-I e IGFBP-3 meninos



IGF-I

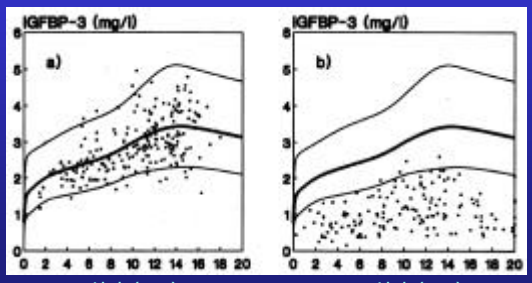
Baixa estatura N=219 | DGH n=155



Blum et al, 1991

IGFBP-3

Baixa estatura N=219 | DGH n=155



Blum et al, 1991

IGF-I e IGFBP-3

- Amostras de 11 crianças <1 ano com suspeita clínica de DGH
  - Apresentavam hipoglicemia, micropenis ou deficiência hormonal múltipla
  - Valores comparados com 51 controles
  - IGF-I <2DP 10/11 crianças
  - IGFBP-3 <2DP 9/11 crianças

Jensen RB et al 2005

Avaliação de baixa estatura
Testes iniciais

- **Radiologia:** Idade óssea
- **Testes genéticos:** Cromossomos em meninas
- **Testes gerais:** Hemograma
  Velocidade de sedimentação e Ptn c reativa
  Sódio, Potássio, Cálcio, Fósforo
  Testes da função hepática
  Testes da função renal
  Anticorpos para doença celíaca
- **Testes endócrinos:** Função Tireoidiana
  Gonadotrofinas e esteróides sexuais (idade)
  Fatores de crescimento (IGF-I e IGFBP-3)

Deficiência de hormônio de crescimento Avaliação

- Fisiológicos
  - Exercício
  - Dosagem seriada

Hormônio do crescimento
Exercício

- Liberação de hormônio provavelmente causada por um efeito alfa adrenérgico
- Amostra colhida 30-60 minutos após o exercício
- Não pode ser usado em crianças pequenas
- Valor preditivo de 50%

Hormônio do crescimento
Secreção espontânea à noite ou 24 horas

- Somente 57% de crianças identificadas com deficiência de GH foram detectadas
  - Precisão do diagnóstico do teste de estímulo
  - Defeitos neuro-secretórios
- 25% de crianças crescendo normalmente apresentaram níveis baixos no teste

Deficiência de hormônio de crescimento Avaliação

- Fisiológicos
  - Exercício
  - Dosagem seriada
- Testes de estímulo:
  - Arginina
  - Clonidina
  - Insulina
  - L-Dopa - Propranolol
  - Glucagon
  - GHRH (+ Arginina or Piridostigmina)
  - Outros

Teste de estímulo farmacológico

- Clonidina
  - Descrito em crianças em 1979
  - Agonista alfa adrenérgico
  - Age provavelmente estimulando a liberação de GHRH
  - Causa hipotensão e sonolência
- Hipoglicemia induzida por insulina
  - Inibe somatostatina e estimula receptores alfa adrenérgico
  - Pode avaliar ó eixo hipófise-adrenal
  - Valor preditivo
    - 100% se <3ng/ml
    - 85% se <10ng/ml

Teste de estímulo farmacológico

- Arginina - Ornitina
  - Inibe somatostatina e estimula receptores alfa adrenérgico?
  - Valor preditivo
    - 86% se <3ng/ml
    - 75% se <10ng/ml
  - Pode causar vômitos
- Glucagon
  - Estímulo direto na liberação de GH e através do efeito rebote após hiperglicemia
  - Pode causar náusea, vômitos e dor abdominal
  - Usado em crianças pequenas
  - Associação com propranolol exacerba estímulo
  - Pode testar eixo hipófise-adrenal

Teste de estímulo farmacológico

- GHRH
  - Estímulo potente da liberação de GH
  - 95% especificidade e 30% sensibilidade
  - Deficiência isolada de GH parece ser mais freqüentemente hipotalâmica e não hipofisária
  - Serve principalmente para diferenciar lesão hipotalâmica de lesão hipofisária
  - Pode ser associado a:
    - Arginina
    - Piridostigmina (inibidor de colinesterase diminui somatostatina)

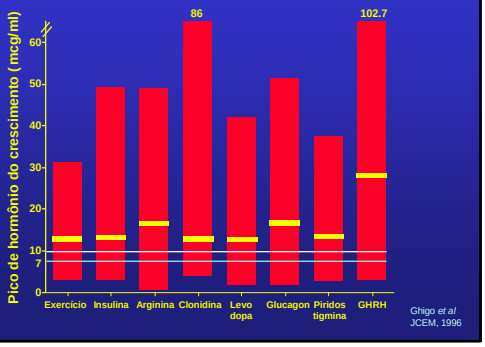
Dosagem de GH

- Métodos
  - Radiométricos
  - Imunométricos
- Anticorpos
  - Policlonais
    - Valores mais altos
  - Monoclonais
    - Mais específico
    - Não detecta isoformas
- GH padrão
  - Hipofisário
  - Recombinante - 22kDa

Hormônio do crescimento
Estímulos farmacológicos

- Qual teste?
  - 34 testes
  - 189 combinações
- Na parte da manhã
- Criança deitada e com o cateter venoso posicionado pelo menos 30 minutos antes do teste
- Internação na noite anterior trás melhores resultados

Hormônio do crescimento
Testes de estímulo



Ghigo *et al* JCEM, 1996

Teste de estímulo farmacológico
Reprodutibilidade

- Repetir o mesmo teste em dias separados
  - Baixa reprodutibilidade
- Utilizar dois estímulos diferente no mesmo dia ou em dias diferentes
  - Baixa reprodutibilidade

Dosagem de GH

- 5ng/ml
- 7ng/ml
- 10ng/ml
- 7ng/ml

Dosagem sérica de hormônio do crescimento
Problemas

- Falta de reprodutibilidade
- Variação entre os métodos
- Variação entre os laboratórios
- Valores de normalidade não bem definidos

Teste de estímulo farmacológico Priming

- Nível sérico de GH aumenta na puberdade
- Resposta aos testes de estímulo aumentam na puberdade
- Pode servir para diferenciar jovens com atraso constitucional do crescimento (não respondem bem ao teste de estímulo) de deficientes de hormônio do crescimento.

Deficiência de hormônio de crescimento Avaliação

- Fisiológicos
  - Exercício
  - Dosagem seriada
- Testes de estímulo:
  - Arginina
  - Clonidina
  - Insulina
  - L-Dopa - Propranolol
  - Glucagon
  - GHRH (+ Arginina or Piridostigmina)
  - Outros
- Radiológico
  - Ressonância magnética da hipófise

Deficiência de hormônio de crescimento Avaliação

- Fisiológicos
  - Exercício
  - Dosagem seriada
- Testes de estímulo:
  - Arginina
  - Clonidina
  - Insulina
  - L-Dopa - Propranolol
  - Glucagon
  - GHRH (+ Arginina or Piridostigmina)
  - Outros
- Radiológico
  - Ressonância magnética da hipófise
- Análise molecular

Genética

- Formação da hipófise
  - HESX1 – Displasia do septo ótico
  - LHX3/LHX4 - GH, Prolactina, TSH, LH, FSH
  - PROP1 – GH, Prolactina, TSH, LH, FSH, ACTH (+)
  - PIT1 (POU1F1) – GH, Prolactina, TSH
- Produção de hormônio do crescimento
  - IA – início precoce
  - IB, II, III – quadro não tão severo
- Ação do hormônio do crescimento
  - Receptor de GH (Laron, por exemplo)
  - IGF-I ou receptor
- Placa
  - SHOX

Notas finais

- A velocidade de crescimento é o melhor índice na avaliação estatural
- Para se observar a velocidade de crescimento são necessários:
  - Medidas acuradas
  - Uso rotineiro e correto do gráfico de crescimento
- Sempre existirão pessoas baixas (por definição 3% da população terá altura abaixo do 3º percentil)