

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

MONOGRAFIA

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO COM DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA DE HORMÔNIOS
HIPOFISÁRIOS

Alysson Guimarães Pascoal

Larissa Ferreira de Macedo

Mariana Monteiro Gurjão

Marina Gonçalves Monteiro Vitorino

Campina Grande, 19 de setembro de 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CURSO DE MEDICINA

MONOGRAFIA

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO COM DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA DE HORMÔNIOS
HIPOFISÁRIOS**

Alysson Guimarães Pascoal

Larissa Ferreira de Macedo

Mariana Monteiro Gurjão

Marina Gonçalves Monteiro Viturino

Monografia a ser apresentada para banca examinadora como parte dos requisitos necessários para conclusão do curso de medicina da Universidade Federal de Campina Grande sob orientação da Professora Dra. Alana Abrantes Nogueira de Pontes.

Campina Grande, 19 de setembro de 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

FICHA CATALOGRÁFICA

P426

Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro com deficiência múltipla de hormônios hipofisários / Larissa Ferreira de Macedo... [et al.] - Campina Grande, 2013.

44f.: il.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2013.

Orientação: Prof. Dra. Alana Abrantes Nogueira de Pontes.

Contém gráficos.

1. Epidemiologia. 2. Hipopituitarismo. 3. Hormônios hipofisários -
deficiência múltipla. I. Macedo, Larissa Ferreira de. II. Pascoal, Alysso
Guimarães. III. Gurjão, Mariana Monteiro. IV. Viturino, Marina
Gonçalves Monteiro.

CDU 616-036.22:616.432

Campina Grande, 19 de setembro de 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

Alana Abrantes Nogueira de Pontes

Doutora

Aline da Mota Rocha

Especialista em Endocrinologia

Monografia a ser apresentada para banca examinadora como parte dos requisitos necessários para conclusão do curso de medicina da Universidade Federal de Campina Grande sob orientação da Professora Dra. Alana Abrantes Nogueira de Pontes.

Campina Grande, 19 de setembro de 2013

DEDICATÓRIA

Dedicamos esta monografia a nossa família, pela fé e confiança demonstradas.

Aos professores, por partilharem conosco seus conhecimentos e saberes.

A orientadora e co-orientadora pela paciência e apoio científico incessantes durante a realização do trabalho, desde sua idealização até sua conclusão.

A todos que, de algum modo, participaram desse processo árduo, porém muito gratificante, de construção do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pela presença constante em nossas vidas e por tornar possível esta realização.

A nossa família pelo incentivo ao estudo e à busca do conhecimento como forma de alcançar os sonhos.

Às orientadoras pelo tempo e dedicação dispensados em nosso auxílio.

Aos professores pelo apoio na construção do saber.

Aos profissionais do serviço de Endocrinologia e Metabologia Dr. Severino Bezerra de Carvalho, do Hospital Universitário Alcides Carneiro, pela disponibilidade em nos ajudar durante a coleta dos dados para a pesquisa.

Aos amigos que tornaram mais leves os momentos de tensão.

Aos amores pelo apoio e carinho.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
JUSTIFICATIVA	2
OBJETIVOS	3
Objetivo Geral:.....	3
Objetivos Específicos:	3
REVISÃO DA LITERATURA	4
MATERIAL E MÉTODOS	13
RESULTADOS	16
DISCUSSÃO	20
CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
APÊNDICES	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frequência dos achados clínicos observados na apresentação inicial da DMHH.	16
Gráfico 2. Achados clínicos observados durante a evolução de pacientes com DMHH.	17
Gráfico 3. Correlação entre o déficit sintomático e laboratorial de hormônios hipofisários.	18

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
BEI	Baixa Estatura Idiopática
CCBS	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
DGH	Deficiência de Hormônio do Crescimento
DMHH	Deficiência Múltipla de Hormônios Hipofisários
DP	Desvio-padrão
DSO	Síndrome de Displasia Septo-Óptica
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GH	Hormônio do Crescimento
GHRH	Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento
HH	Hipogonadismo Hipogonadotrófico
HUAC	Hospital Universitário Alcides Carneiro
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1
IGFBP-3	Proteína Ligadora-3 do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1
ITT	Teste de Tolerância à Insulina
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
MPHD	<i>Multiple Pituitary Hormone Deficiency</i>
NHE	Neuro-hipófise Ectópica
NHT	Neuro-hipófise Tópica
PIVIC	Projeto Institucional Voluntário de Iniciação Científica
PRL	Prolactina
RhGH	Hormônio do Crescimento Recombinante Humano
SF-1	Fator Esteroidogênico-1
SHBG	Globulina Transportadora de Esteróides Sexuais
SK	Síndrome de Kallmann
SPW	Síndrome de Prader-Willi
T4L	Tiroxina Livre

TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TRH	Hormônio Liberador de Tireotrofina
TSH	Hormônio Estimulante Tireoidiano
VC	Velocidade de Crescimento

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE 1.....	29
-----------------	----

RESUMO

Introdução: A deficiência hormonal hipofisária é caracterizada por uma perda parcial ou completa de um ou mais hormônios hipofisários, da adeno-hipófise e/ou neuro-hipófise. Quando é diagnosticada a disfunção de dois ou mais hormônios hipofisários, tem-se a chamada Deficiência Múltipla de Hormônios Hipofisários (DMHH). Sua etiologia envolve causas hereditárias ou adquiridas. As manifestações clínicas da DMHH dependem da extensão da deficiência hormonal e podem ser inespecíficas ou específicas, relacionadas à função do hormônio deficiente em questão. **Objetivos:** O presente estudo tem por objetivo central avaliar, no período de setembro de 2011 a agosto de 2012, as características epidemiológicas e a apresentação clínica dos pacientes portadores de DMHH atendidos no serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro. **Material e Métodos:** avaliação e preenchimento ficha de avaliação dos pacientes diagnosticados com DMHH e acompanhados no serviço supracitado. **Resultados:** A deficiência de GH foi a mais prevalente, dentre todos os hormônios hipofisários, sendo observada em 100% dos pacientes. A queixa inicial mais comumente relatada também foi relacionada a esse hormônio, uma vez que a baixa estatura é uma das manifestações precoces que mais incomoda o paciente. Quanto aos achados laboratoriais, as deficiências hormonais foram comprovadas nas seguintes proporções: GH em todos os pacientes; LH e FSH em 12 (70,58%); TSH e ACTH em 8 (47,05%). As correspondências entre a deficiência laboratorial e a presença de manifestações clínicas relacionadas foram: para o GH de 94,11%; para LH e FSH de 91,66%; para TSH de 50%; ACTH de 25%. **Conclusão:** O padrão de deficiências seguiu o mais frequente da literatura, sendo inicialmente sintomas de déficit de GH seguido de sintomas de déficit de gonadotrofinas.

Palavras Chave: Deficiência Múltipla de Hormônios Hipofisários; Hipopituitarismo; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: The pituitary hormone deficiency is characterized by a partial or complete loss of one or more pituitary hormones of the adenohypophysis and/or neurohypophysis. When is diagnosed dysfunction of two or more pituitary hormones, has the so-called multiple pituitary hormone deficiency (MPHD). Its etiology includes hereditary and acquires causes. Clinical manifestations of DMHH depend on the extent of hormone deficiency and can be nonspecific or specific, related of the function of the impaired hormone in question. This study aims to evaluate, during the period from September 2011 to August 2012, the central epidemiological characteristics and clinical presentation of patients with Multiple Disabilities Pituitary assisted by the service of Endocrinology and Metabolism, Hospital Universitário Alcides Carneiro. **Material and Methods:** assessment and evaluation form filling of patients diagnosed with DMHH and followed the abovementioned service. **Results:** GH deficiency was more prevalent among all pituitary hormones, being observed in 100% of patients. The initial complaint was also more commonly reported related to this hormone, since short stature is one of the early symptoms that bothers the patient. As for laboratory findings, hormonal deficiencies have been proven in the following proportions: GH in all patients, LH and FSH in 12 (70.58%), TSH and ACTH in 8 (47.05%). The correspondences between deficiency and laboratory-related clinical manifestations were as follows: 94.11% for GH; for LH and FSH 91.66%; 50% for TSH, ACTH 25%. **Conclusion:** The pattern followed the most frequent deficiencies of literature, being initially symptoms of GH deficit followed by symptoms of gonadotropin deficit.

Keywords: Deficiency of Multiple Pituitary Hormones; Hypopituitarism; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

A deficiência hormonal hipofisária é caracterizada por uma perda parcial ou completa de um ou mais hormônios hipofisários, da adeno-hipófise e/ou neuro-hipófise. A incidência e prevalência do hipopituitarismo ainda não são claras. Um estudo, que sumariza dados de populações europeias, situa a incidência entre 11,9 a 42,1 por milhão de habitantes por ano, enquanto a prevalência é estimada entre 300 a 455 por milhão de habitantes (ROMERO *et al.*, 2009). Quando é diagnosticada a disfunção de dois ou mais hormônios hipofisários, caracteriza-se a chamada Deficiência Múltipla de Hormônios Hipofisários (DMHH). Sua etiologia envolve causas hereditárias ou adquiridas. Dentre as adquiridas, deve-se considerar as etiologias traumáticas (irradiação, cirurgia), neoplásicas (tumores hipotálamo-hipofisários, cistos), vasculares (síndrome de Sheehan, apoplexia), infecciosas (tuberculose, histoplasmose), infiltrativas (hipofisite), funcionais (exercício excessivo, nutricional) e através de drogas (estrogênio, esteroides anabolizantes, excesso de glicocorticoides e hormônios tireoidianos, dopamina, análogos da somatostatina) (LAMBERTS *et al.*, 1998). Além disso, um subgrupo de pacientes pode apresentar uma deficiência hormonal congênita ao nascimento, ou uma deficiência desenvolvida sem uma injúria neurológica ou patologia prévia. Esses pacientes são diagnosticados com hipopituitarismo idiopático e, quase sempre, tem DMHH (ROMERO *et al.*, 2009). As manifestações clínicas da DMHH dependem da extensão da deficiência hormonal e podem ser inespecíficas (tais como fadiga, hipotensão, intolerância ao frio) ou mais específicas, como retardo no crescimento e infertilidade nas deficiências de GH e das gonadotrofinas, respectivamente (ASCOLI & CAVAGNINI, 2006).

JUSTIFICATIVA

Estudos acerca do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores dessa condição são necessários para uma melhor caracterização da patologia, e, conseqüentemente, um diagnóstico mais precoce e uma abordagem mais eficaz dos mesmos.

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

- Avaliar as características epidemiológicas e a apresentação clínica dos pacientes portadores de Deficiência Múltipla Hipofisária atendidos no serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro, no período de setembro de 2011 a agosto de 2012.

Objetivos Específicos:

- Estabelecer o padrão etiológico da Deficiência Múltipla Hipofisária nos pacientes em questão;
- Avaliar a prevalência da Deficiência Múltipla Hipofisária conforme o gênero e o grupo etário;
- Verificar quais as deficiências hormonais mais prevalentes nos pacientes incluídos no estudo;
- Qualificar e quantificar as alterações de exames laboratoriais e de imagem a que foram submetidos os pacientes analisados.

REVISÃO DA LITERATURA

O hipopituitarismo é uma insuficiência parcial ou completa na secreção hormonal hipofisária, que pode ser resultante de causas pituitárias ou hipotalâmicas (ASCOLI & CAVAGNINI, 2006). A deficiência múltipla hormonal hipofisária (DMHH), por sua vez, caracteriza-se por uma forma de hipopituitarismo na qual dois ou mais hormônios estão envolvidos.

A incidência (12 a 42 novos casos por milhão de habitantes por ano) e a prevalência (300 a 455 por milhão de habitantes) relatadas na literatura é provavelmente subestimada se a ocorrência após injúrias cerebrais for considerada (ASCOLI & CAVAGNINI, 2006).

A DMHH pode ser classificada em congênita ou adquirida. Na DMHH congênita, são possíveis etiologias: anomalias estruturais, distúrbios hereditários e doenças congênitas. As anomalias estruturais são raras e geralmente vêm acompanhadas de outras anormalidades, como anencefalia, encefalocele basal, hipoplasia do nervo óptico, além de lábio leporino e palato ogival; como principais anomalias estruturais, temos: aplasia e hipoplasia hipofisária e presença de tecidos hipofisários rudimentares ectópicos (MEUMED *et al.*, 2003, SCOMMEGNA *et al.*, 2004). Os distúrbios hereditários são caracterizados por mutações nos fatores de transcrição cuja expressão é necessária para a diferenciação e proliferação de células da adeno-hipófise. Dentre os genes envolvidos com o funcionamento adequado da hipófise, cuja alteração pode estar implicada na causa do hipopituitarismo, destacam-se: o POU1F1, o PROP1, o HESX1, o LHX3, o Fator esteroidogênico-1 (SF-1). O POU1F1 codifica a proteína PIT1, a qual, por sua vez, ativa a transcrição dos genes do GH, prolactina, TSH e do receptor do GHRH, tendo sido descritas 21 mutações desse gene; nos casos de deficiência múltipla hipofisária, essas mutações são raras (cerca de 4%), mas são encontradas em até 25% de casos familiares (TURTON *et al.*, 2002, MEUMED *et al.*, 2003). O gene PROP1 é necessário para a ativação do PIT1 e tem um papel bem definido na diferenciação dos somatotrofos, lactotrofos, tireotrofos e gonadotrofos; as mutações - todas elas autossômicas recessivas - do PROP1 representam a causa genética mais frequente de hipopituitarismo esporádico ou familiar,

estando presentes em 50% dos casos de deficiência múltipla. Todos os pacientes com mutações do PROP1 tem deficiência de GH, prolactina, TSH e hipogonadismo hipogonadotrófico, e a deficiência de cortisol ocorre em alguns pacientes (MEUMED *et al.*, 2003). As mutações do HESX1 foram identificadas em pacientes portadores de Síndrome de Displasia Septo-Óptica (DSO), a qual é caracterizada pela presença de dois dos seguintes achados: hipoplasia do nervo óptico, alterações radiológicas da linha média e hipoplasia hipofisária. A maioria dos casos de mutação desse gene apresenta-se com deficiência do GH, que pode ser isolada ou associada à deficiência de outros hormônios (MEUMED *et al.*, 2003, DATTANI, 2004, COSTA *et al.*, 2003, GRUMBACH *et al.*, 2003). As mutações do gene LHX3 tem herança autossômica recessiva, e os pacientes apresentam deficiência de GH, gonadotrofinas, TSH e prolactina, preservando apenas a função dos corticotrofos, além de coluna cervical rígida (DATTANI, 2004, COSTA *et al.*, 2003, GRUMBACH *et al.*, 2003). O SF-1 é um regulador transcricional, participando no desenvolvimento precoce das adrenais, gônadas, hipotálamo e células gonadotróficas, além de regular os genes necessários para a esteroidogênese adrenal e gonadal, e a subunidade beta do LH e alfa dos hormônios glicoproteicos (MEUMED *et al.*, 2003, KIM *et al.*, 2003). Estudos recentes identificaram ainda outros genes relacionados à deficiência hipofisária, tais como os genes LHX3, LHX4, OTX2, PITX2 e SIX6 (ROMERO *et al.*, 2009). Como doenças congênitas com as quais o hipopituitarismo pode se associar, encontram-se: Síndrome de Lawrence-Moon-Bield, Síndrome de Prader-Willi (SPW) e Síndrome de Kallmann (SK).

Na DMHH adquirida, temos como etiologias: doenças invasivas, doenças vasculares e doenças infiltrativas. São causas invasivas de hipopituitarismo os tumores, as malformações congênitas, e a síndrome da sela vazia. Os tumores hipofisários são a principal causa de DMHH adquirida, promovendo deficiência de produção hormonal por compressão ou destruição do parênquima hipofisário, compressão da haste hipofisária pelo tumor, ou em consequência ao tratamento ablativo, através de cirurgia ou radioterapia (BUCHLER *et al.*, 2002). Os principais tumores hipotalâmicos associados à deficiência hipofisária são: os craniofaringeomas, meningeomas, cordomas, gliomas ópticos, tumores epidermoides e, mais raramente, lesões metastáticas

(FREDA & POST, 1999). As malformações congênitas são representadas pelos aneurismas parasselares e encefalocele, os quais podem comprometer a passagem dos hormônios hipotalâmicos hipofisiotrópicos (ABS *et al.*, 1999). A síndrome da sela vazia, por sua vez, é um achado de imagem caracterizado pela presença de herniação aracnoide para dentro do espaço selar, resultando em compressão da hipófise contra o assoalho da sela (ABS *et al.*, 1999, WEISS, 2003). Dentre as causas vasculares, a apoplexia hipofisária é uma condição grave e potencialmente fatal, resultante de destruição abrupta do tecido hipofisário devido a um infarto hemorrágico da glândula (BRINKANE *et al.*, 2003, JARSAL *et al.*, 2004). A necrose hipofisária pós-parto é um infarto hipofisário decorrente de grande perda sanguínea durante o parto (DAN *et al.*, 2002). O trauma craniano também pode constituir-se em uma etiologia vascular para o hipopituitarismo, levando ao déficit de trofinas hipofisárias isolado ou múltiplo; nesses casos, as células gonadotróficas parecem ser as mais frágeis, já que a deficiência de LH ou FSH foi relatada em quase todos os casos (KREITSCHMANN-ANDREMAHR *et al.*, 2003). No caso das doenças infiltrativas, pode haver uma correlação entre a DMHH e sarcoidose e outras doenças autoimunes, hemocromatose, histiocitose X e doenças infecciosas.

A deficiência hormonal hipofisária ocorre mais comumente na adeno-hipófise. A hipófise anterior madura contém cinco tipos principais de células hipofisárias, as quais produzem seis hormônios: os corticotrofos produzem o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); os tireotrofos, o hormônio estimulante tireoideano (TSH); os lactotrofos, a prolactina (PRL); os somatotrofos, o hormônio do crescimento (GH); e os gonadotrofos, que produzem os hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) (ROMERO *et al.*, 2009). Uma atividade equilibrada e ordenada da hipófise e dos diferentes fatores que nela interferem é importante para a garantia de uma secreção adequada desses hormônios, os quais, por sua vez, atuarão em vários órgãos-alvo. Qualquer distúrbio neste processo, que pode ser provocado pelas diversas etiologias já citadas, levará à desarmonia do funcionamento pituitário, e conseqüente alteração na secreção de um ou mais dos hormônios hipofisários.

As manifestações clínicas da deficiência múltipla hipofisária em geral são inespecíficas e insidiosas. Independentemente da apresentação inicial e de quais as deficiências hormonais incluídas em um diagnóstico primeiro, o acompanhamento destes pacientes deve ser contínuo, pelo risco de desenvolver outras deficiências hormonais. Os sinais e sintomas de cada paciente são variáveis conforme os hormônios que estão comprometidos (ROMERO *et al.*, 2009).

Na deficiência de GH em crianças, são encontradas diminuição da velocidade de crescimento, baixa estatura, implantação anômala dos dentes, micropênis, hipoglicemia, lipodistrofia abdominal e hipotrofia muscular (PRICE *et al.*, 2002). Já no adulto, caracteriza-se por fraqueza, depressão, osteoporose, labilidade emocional, redução da massa magra e da capacidade para o exercício, aumento da massa gorda, sobretudo no tronco, aumento do LDL e do risco de doença cardiovascular (DUNLOP *et al.*, 2002, OZDEMIR *et al.*, 2010). Quando há a deficiência de duas ou mais trofinas hipofisárias, a deficiência do GH está invariavelmente presente (MEUMED *et al.*, 2003, DATTANI, 2004).

A deficiência de gonadotropinas ocorre precocemente no curso do hipopituitarismo, e sua apresentação varia conforme o sexo do paciente. Na mulher, observa-se amenorreia primária ou secundária, perda da libido, atrofia mamária, dispareunia, osteoporose e infertilidade. No homem, é caracterizada por redução da massa muscular, astenia, atrofia testicular, ginecomastia, redução do líquido ejaculado e azospermia (ROSENFELT *et al.*, 1995).

A deficiência de tirotrófina ocorre tardiamente no curso da DMHH, e tem como manifestações mais marcantes: astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca e descamativa, voz arrastada, hiporreflexia profunda, edema facial, anemia e bradicardia. Entretanto, muitos pacientes podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos (ABS, 2003).

A perda da secreção de ACTH leva a ausência da estimulação hipofisária sobre as camadas fasciculada e reticular da adrenal, prejudicando a secreção de glicocorticoides, em especial o cortisol, e de androgênios. A secreção de mineralocorticoides permanece íntegra, pois é regulada

principalmente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, são incomuns os sintomas de distúrbios hidroeletrólíticos graves. Nesses casos, as principais manifestações clínicas são fraqueza, astenia, anorexia, perda de peso, hipotensão postural leve, hipoglicemia e, em casos mais graves, hiponatremia (MEUMED *et al.*, 2003).

A deficiência de prolactina é extremamente rara, ocorrendo apenas quando a adeno-hipófise é totalmente destruída ou em pacientes com deficiência congênita de prolactina. Quando se faz presente, este déficit impede a lactação. Na realidade, a prolactina está frequentemente aumentada na maioria das formas de deficiência hipofisária (MEUMED *et al.*, 2003).

Objetiva-se, na avaliação diagnóstica de um paciente com provável hipopituitarismo, determinar a presença, o tipo e o grau de deficiência hormonal, a etiologia desta condição e a presença ou não de alterações visuais.

O diagnóstico da deficiência de GH (DGH) na criança é clínico-laboratorial, envolvendo história, antecedentes, exame físico, auxologia, estudo radiológico e exames laboratoriais. Porém, excetuando-se os casos mais óbvios, tanto a estratégia de investigação clínica como a interpretação dos dados auxológicos e laboratoriais devem levar em conta a baixa probabilidade pré-teste deste diagnóstico e contrabalançar o alto índice de falsos positivos no diagnóstico de DGH. Na auxologia, a criança com DGH estabelecida apresenta estatura abaixo da esperada pela altura dos pais, segmentos corpóreos proporcionais, e uma velocidade de crescimento (VC) baixa para sua idade cronológica. Nesses casos, sempre se observa um retardo significativo (>2DP) na maturação esquelética (idade óssea atrasada) (ABUCHAM *et al.*, 2003). Uma avaliação inicial do eixo somatotrófico pode ser feita simplesmente pelas dosagens séricas de IGF-1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1) e de IGFBP-3 (Proteína Ligadora-3 do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1), já que seus níveis refletem os efeitos biológicos do GH e também se correlacionam com o pico de GH estimulado (ABUCHAM *et al.*, 2003). Valores de IGF-1 e IGFBP-3 abaixo de -2 DP do valor de referência aumentam a probabilidade de hipossomatotrofismo e demandam a realização de um

primeiro teste provocativo para avaliar a reserva secretória de GH. Entretanto, como esses testes apresentam altos índices de falso positivos para DGH, um teste não responsivo demandará um segundo teste com um estímulo diferente, sobretudo quando o diagnóstico em questão for o de DGH idiopática. É importante observar que os níveis de corte tradicionais para definir uma resposta normal nesses testes são inadequados para as dosagens de GH com os imunoenaios atualmente disponíveis, além de poderem sofrer variações relacionadas a outras condições. Dada a imprecisão frequentemente inerente ao diagnóstico hormonal de DGH, sobretudo quando manifestação isolada, a imagem da região selar pela ressonância magnética é de grande auxílio tanto para favorecer o diagnóstico de DGH, quando alterada, como para considerá-lo um diagnóstico menos provável ou um falso-positivo (ABUCHAM *et al.*, 2003).

É razoável considerar o diagnóstico de DGH em adultos com quaisquer lesões hipotalâmicas ou com lesões hipofisárias de tamanho superior a 1,0 cm, sobretudo após cirurgia e/ou radioterapia. No entanto, esse diagnóstico apresenta dificuldades clínico-laboratoriais consideráveis, uma vez que o quadro sintomático é pouco específico e que os testes de reserva de GH apresentam inúmeros problemas de padronização e interpretação. A probabilidade de DGH (critério de pico de GH utilizado variando de $< 2,3$ a $< 5,0\mu\text{g/L}$) em pacientes com hipopituitarismo acometendo os eixos gonadotrófico, tirotrófico e adrenocorticotrófico, com ou sem diabetes insipidus, é extremamente elevada, situando-se entre 91% e 100% (ABUCHAM *et al.*, 2003, ATTIE *et al.*, 1997, CHRISOULIDOU *et al.*, 2000, ABUCHAM *et al.*, 1997). Nesses casos, o diagnóstico pode ser estabelecido pelo achado de níveis séricos baixos de IGF-1, sem recorrer a testes de secreção do GH (TORDJAM *et al.*, 2000). Por outro lado, na ausência de outras deficiências hipofisárias, a probabilidade de DGH cai para cerca de 25% (ABUCHAM *et al.*, 2003), o que demanda maior cuidado com falsos positivos tanto na dosagem da IGF-1, baixa na desnutrição, no diabetes mellitus descompensado, na doença hepática, como nos testes de reserva de GH. Nesses pacientes, o diagnóstico de DGH requer a comprovação de reserva de GH baixa em dois testes distintos (que não o da clonidina) (CHRISOULIDOU *et al.*, 2000).

Quanto à deficiência das gonadotrofinas, o diagnóstico laboratorial de hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) é estabelecido pelas dosagens de estradiol na mulher, de testosterona no homem, e de LH e FSH em ambos. Na mulher, a amenorreia é um dado clínico frequentemente mais confiável do que a dosagem do estradiol, cujos níveis séricos apresentam flutuações importantes. Na mulher com HH, o nível sérico de estradiol pode estar reduzido ou normal para a fase folicular precoce. No homem com HH, o nível sérico de testosterona (total e livre) encontra-se tipicamente baixo ou na faixa normal baixa. É importante observar que a dosagem de testosterona total sofre influência da concentração sérica da globulina transportadora de esteroides sexuais (SHBG) circulante, a qual está frequentemente reduzida na obesidade, na resistência insulínica, no hipotireoidismo e na acromegalia. Nessas circunstâncias, o ideal é determinar a concentração de SHBG e calcular a fração livre de testosterona no soro, a qual reflete mais precisamente a fração biologicamente ativa desse hormônio (ABUCHAM *et al.*, 2003).

Além dos achados clínicos, o diagnóstico da deficiência tireotrófica é dado, laboratorialmente, através da demonstração de níveis séricos baixos de tiroxina livre (T4L), estando os níveis séricos de TSH normais ou mesmo discretamente aumentados (em geral < 10 mU/L) (ABUCHAM *et al.*, 2003) e, menos frequentemente, reduzidos. A resposta do TSH à administração exógena de TRH é, frequentemente, pouco informativa para o diagnóstico, podendo estar quantitativamente normal, reduzida ou exagerada, ou simplesmente deslocada no tempo (prolongada ou retardada) (ABUCHAM *et al.*, 2003).

Dada a gravidade potencial da insuficiência adrenocorticotrófica, esse diagnóstico deve ser considerado em todos pacientes portadores de lesões na região hipotálamo-hipofisária, excetuando-se os portadores de microadenomas hipofisários, que muito raramente podem apresentá-la. A probabilidade desse diagnóstico aumenta com a presença de outras deficiências adeno-hipofisárias, sobretudo após cirurgia e/ou radioterapia da região hipotálamo-hipofisária (ABUCHAM *et al.*, 2003).

A dosagem do cortisol basal é, geralmente, de pouca utilidade para exclusão da insuficiência adrenocorticotrófica. Aceita-se um valor de cortisol basal (colhido às 8:00 horas da manhã) acima de 10 mg/dL como indicativo de provável normalidade do eixo adrenocorticotrófico (TORDJAM *et al.*, 2000). No entanto, considerando que essa deficiência é potencialmente fatal, principalmente em situações de estresse, esses pacientes são geralmente submetidos a um dos vários testes de estímulo desse eixo. Os mais usados no nosso meio são o teste da hipoglicemia insulínica (ou da tolerância à insulina, ITT) e o teste de estímulo com cortrosina, sendo que em ambos a resposta é tradicionalmente avaliada pelo cortisol sérico e não pelo ACTH. O teste de tolerância à insulina (ITT) é considerado, com algumas reservas, o "padrão ouro" da integridade do eixo adrenocorticotrófico. Para sua validação, é imprescindível que a hipoglicemia (glicemia abaixo de 40 mg/dl) tenha ocorrido, sendo que o eixo é considerado íntegro quando o cortisol sérico ultrapassa a concentração de 18 mg/dL. O teste com cortrosina é realizado com a aplicação em bolus de 0,25 mg (dose convencional) ou, mais recentemente, de 1 mg (ABUCHAM *et al.*, 2003). Embora o uso da dose mais baixa torne o teste mais sensível, ambas as doses podem gerar falsos positivos quando a deficiência adrenocorticotrófica é relativamente recente (TORDJAM *et al.*, 2000, THALER & BLEVINS, 1998, MURKHERJEE *et al.*, 1997, ZARKOVIC *et al.*, 1999, BROID *et al.*, 1995). Na insuficiência corticotrófica, o pico de cortisol sérico após cortrosina não ultrapassa 18 mg/dL.

Assim como o quadro clínico, também o tratamento é adaptado conforme os hormônios deficientes. No déficit corticotrófico, há a necessidade de reposição de glicocorticoides por toda a vida. Preferencialmente são utilizados a hidrocortisona (20 a 30 mg por dia) ou prednisona (5 a 7,5 mg por dia), sendo dois terços pela manhã e um terço à noite. O paciente deve ser alertado da necessidade de portar junto aos seus documentos uma carta de alerta ou bracelete informando da necessidade de aumento da dose de corticoide em situações de estresse (MURRAY *et al.*, 2004).

Na deficiência tirotrófica, o tratamento consiste na reposição de levotiroxina sódica (1 a 1,5 microgramas por quilograma por dia ou 100

microgramas por m² de superfície corporal) em uma única tomada em jejum. A monitorização das doses deve ser feita conforme a dosagem de T4L. Caso o paciente seja cardiopata, o aumento da dose deve ser progressivo até a obtenção da dose ideal. Em caso de deficiência hormonal combinada de TSH e ACTH, a reposição de glicocorticóide deve preceder a de tiroxina em pelo menos uma semana (ABS, 2003).

Em casos com deficiência de GH, deve ser utilizado o GH recombinante humano (RhGH) em injeções subcutâneas. Para crianças a dose é de 0,3 mg por quilogramas por semana, administrados em dose única diária, de preferência à noite, por seis a sete dias (LARSEN & DAVIES, 2003). Em adultos, a reposição com GH deve ser feita na dose de 0,15 a 0,30 miligramas por dia (0,45-0,90 UI por dia). A dose deve ser aumentada gradualmente com base na resposta clínica (composição corporal, qualidade de vida) e bioquímica (nível de IGF-1), em intervalos mensais ou trimestrais, não excedendo 1 mg por dia (BURKE, 1985).

No hipogonadismo gonadotrófico, a reposição androgênica no homem pode ser feita através da aplicação de ésteres de testosterona a cada duas a quatro semanas por via intramuscular. Como alternativa, existe a testosterona na forma de gel ou adesivos (HARRIS *et al.*, 2004). A reposição hormonal na mulher deve ser feita através do uso combinado de um estrogênio e um progestagênio ou apenas estrogênio nas pacientes histerectomizadas (CONCEIÇÃO *et al.*, 2003).

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL

O espaço amostral foi constituído pelos pacientes já diagnosticados como portadores desta condição, estando em acompanhamento endocrinológico no serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, do tipo série de casos, no qual foram analisados os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes portadores de Deficiência Múltipla dos Hormônios Hipofisários (DMHH) atendidos no serviço de Endocrinologia e Metabologia do HUAC. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP), do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande. O espaço amostral da pesquisa foi constituído por pacientes já diagnosticados como portadores dessa condição, estando em acompanhamento endocrinológico. Todos esses pacientes foram avaliados pelo mesmo grupo de endocrinologistas. Não foram incluídos nesta amostra os pacientes em que foi observado pelo menos um dos seguintes critérios de exclusão: constatação da deficiência de um único hormônio hipofisário; ausência de seguimento clínico-ambulatorial; ausência de exames laboratoriais comprobatórios da DMHH; ausência da avaliação hipofisária por métodos de imagem. A execução do trabalho em questão procedeu-se mediante a consulta dos prontuários dos pacientes já devidamente inclusos no espaço amostral, realizada durante o período de setembro de 2011 a agosto de 2012. A partir da análise dos prontuários, foram obtidos os dados para o preenchimento da Ficha de Avaliação (apêndice 1). A Ficha de Avaliação consiste em um questionário que versa sobre os principais aspectos de importância clínico-epidemiológica na DMHH, quais sejam: dados de identificação (nome, idade, idade no momento do diagnóstico, sexo, procedência/naturalidade, tempo de diagnóstico da doença); sintomatologia (sintoma(s) de apresentação inicial, presença

sintoma(s) característico(s) de deficiência de hormônio do crescimento, gonadotrofinas, tirotrofina, corticotrofina e prolactina, e a cronologia da apresentação clínica especificada); resultados de exames laboratoriais no momento do diagnóstico da deficiência hormonal (IGF-1/teste provocativo de GH, estradiol/testosterona/FSH/LH, T4L/TSH, cortisol basal/ITT/teste com cortrosina, prolactina); alterações em exames de imagem; presença de história familiar de DMHH; presença de doenças congênitas; história de trauma crânio-encefálico; antecedentes cirúrgicos e/ou radioterápicos relacionados à hipófise e, por fim, tratamento vigente. Os dados de identificação permitem avaliar a distribuição por sexo, faixa etária, idade de diagnóstico e procedência/naturalidade; estabelecer o tempo médio de diagnóstico. A avaliação da sintomatologia, por sua vez, garante a caracterização da apresentação clínica da doença conforme a deficiência hormonal específica e estabelecimento da relação temporal entre cada uma dessas manifestações. Os exames laboratoriais, cujos resultados também estão descritos nos prontuários, permitem a confirmação diagnóstica da condição além de estabelecer a gravidade da disfunção hormonal. Os exames de imagem permitem investigar a presença de anomalias estruturais e doenças invasivas. O questionamento sobre a história familiar permite avaliar a possibilidade de causas hereditárias relacionadas à DMHH. A presença de doenças congênitas deve ser avaliada ante a possível associação das mesmas com a DMHH. As indagações sobre antecedentes traumáticos, cirúrgicos e/ou radioterápicos possibilitam descartar ou estabelecer uma relação causal destes com a DMHH. Finalmente, o tratamento vigente garante a análise do seguimento atual do paciente. As informações obtidas foram catalogadas em um sistema de banco de dados armazenado no software Microsoft Office® Access 2007 for Windows, e, então, submetidas à avaliação estatística.

Este trabalho é uma subanálise dos dados do Projeto de Iniciação Científica (PIVIC) de mesmo título, executado durante o período de julho de 2011 a julho de 2012. Para compor a monografia, foram utilizados apenas os dados que se referem à apresentação geral da DMHH, tendo sido excluídas as análises da *Terapêutica em pacientes com DMHH e a avaliação específica da deficiência de GH e seu tratamento*. Este procedimento está em conformidade com o que é estabelecido na resolução N° 01/2012, que regulamenta a

execução e avaliação dos Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC), do curso Graduação em Medicina do CCBS/UFCG, a qual cita, em seu Artigo 4, Parágrafo único, que: *O trabalho de iniciação científica ou extensão, desde que executado durante o período de graduação no curso de Medicina do CCBS/UFCG, poderá ser utilizado como tema para elaboração do projeto de TCC.*

RESULTADOS

O serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro, entre setembro de 2011 e agosto de 2012, prestava assistência a 19 pacientes portadores de DMHH. Desses, 17 foram selecionados para a participação na pesquisa, por satisfazerem os critérios de inclusão necessários. Dois foram excluídos, sendo um pelo não seguimento regular no serviço, e outro por insuficiência de dados descritos em prontuário. Dos 17 pacientes avaliados, 11 (64,70%) eram do sexo masculino, e 6 (35,30%) do sexo feminino. A média de idade foi de $26,11 \pm 16,51$ anos, variando de quatro a 70 anos, com mediana de 20 anos.

Quanto à apresentação clínica, a queixa inicial mais prevalente foi de baixa estatura, tendo sido observada isoladamente em 12 (70,58%) pacientes, e, em associação ao hipogonadismo em dois (11,76%), sendo um com disfunção sexual e um com atraso puberal. Além desses, figuram como sintomas de apresentação inicial importantes: disfunção sexual, atraso puberal e fadiga, todos encontrados isoladamente, sendo cada um deles observados em um paciente (5,88%).

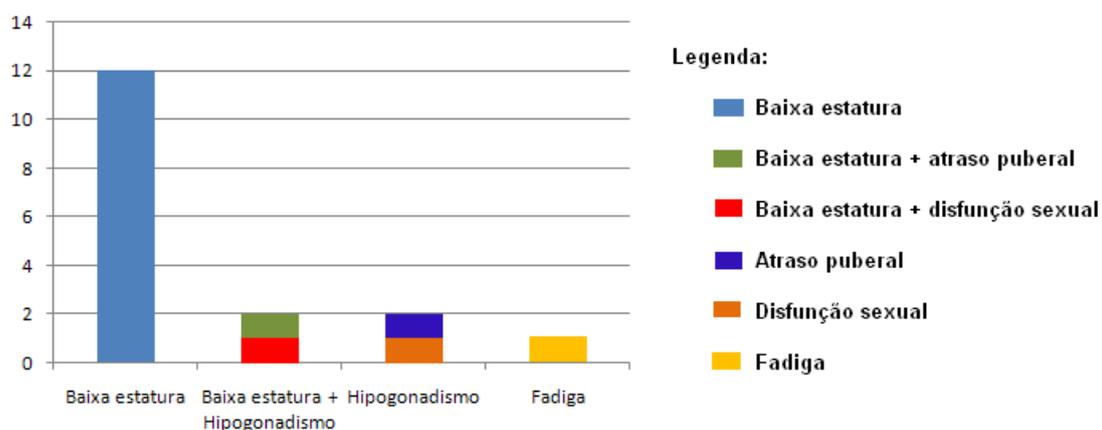


Gráfico 1. Frequência dos achados clínicos observados na apresentação inicial da DMHH.

Durante a evolução, foi constatada a DMHH por meio do aparecimento de outros sintomas de déficits hormonais e/ou alterações em exames laboratoriais. Os achados de déficit de GH, representados basicamente pela baixa estatura, foram observados em 16 (94,11%) pacientes. Sinais e sintomas

de déficit de gonadotrofinas estiveram presentes em 11 (64,70%) pacientes, sendo encontrados: atraso puberal (nove pacientes; 52,94%), osteoporose secundária (um paciente; 5,88%), ressecamento vaginal (um paciente; 5,88%), hipoandrogenismo em homens, representado por ginecomastia e traços femininos (um paciente, 5,88%), e disfunção sexual (dois pacientes; 11,76%). Quanto à deficiência de tirotrófina, as manifestações clínicas foram relatadas em quatro pacientes (23,52%). Nesses casos, ressecamento cutâneo foi observado em dois pacientes (11,76%), sonolência em dois pacientes (11,76%), fadiga em um paciente (5,88%) e câimbras em um paciente (5,88%). Quadro clínico relacionado ao déficit de ACTH foi verificado em dois pacientes (11,76%), sendo que em um deles foi caracterizado por achados inespecíficos, de fadiga e fraqueza muscular, com posterior comprovação laboratorial, e em outro a deficiência apresentou-se como quadro de repetidas crises de insuficiência adrenal, manifestadas através de episódios de hipotensão e rebaixamento do nível de consciência, as quais representam a situação de maior gravidade na DMHH. Nenhuma alteração clínica relacionada ao excesso ou déficit de prolactina foi relatada.

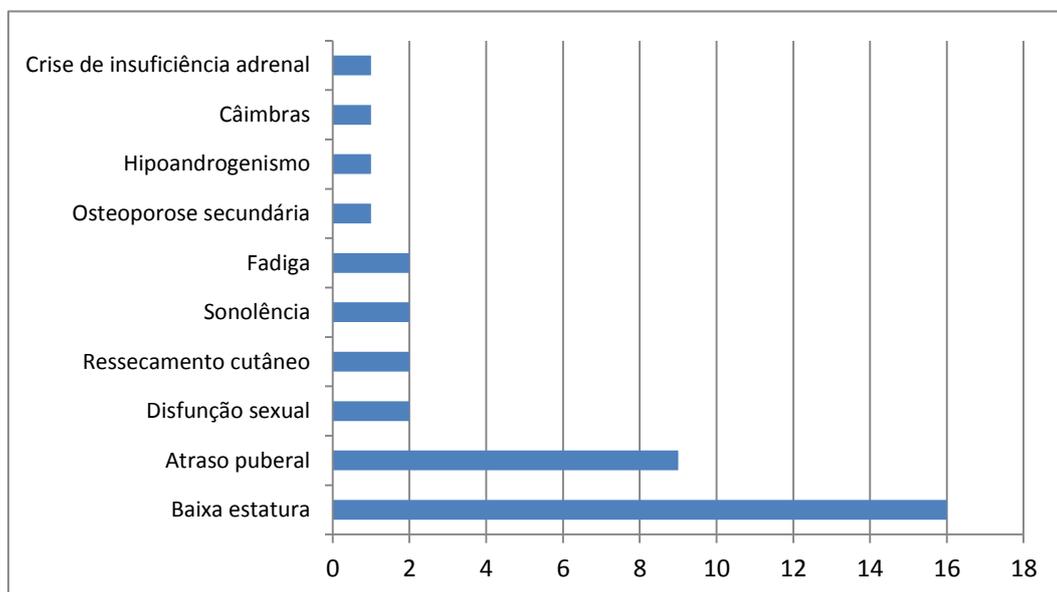


Gráfico 2. Achados clínicos observados durante a evolução de pacientes com DMHH.

Quanto aos achados laboratoriais, as deficiências hormonais foram comprovadas nas seguintes proporções: GH em todos os pacientes; LH e FSH

em 12 pacientes (70,58%); TSH em oito pacientes (47,05%); ACTH em oito pacientes (47,05%).

Cinco pacientes (45,45%) manifestaram em sua evolução apenas achados clínicos relacionados ao déficit de GH, sendo que as outras deficiências hormonais foram identificadas por meios laboratoriais. Outras seqüências cronológicas de sinais e sintomas de déficits hormonais encontradas foram: LH e FSH seguido de GH (um paciente; 5,88%); GH, seguido de TSH, e, depois, LH e FSH (dois pacientes; 11,76%); GH seguido de LH e FSH, e, depois, ACTH (um paciente; 5,88%); GH seguido de TSH (um paciente; 5,88%), TSH seguido de LH, FSH e GH, e, em seguida, ACTH (um paciente, 5,88%).

Ao comparar a proporção de pacientes que apresentava sinais e sintomas relacionados a uma deficiência hormonal específica com o grupo de pacientes que possuía déficit hormonal laboratorial, constatamos uma disparidade significativa. As correspondências entre a deficiência laboratorial e a presença de manifestações clínicas relacionadas foram: para o GH de 94,11%; para LH e FSH de 91,66%; para TSH de 50%; ACTH de 25%.

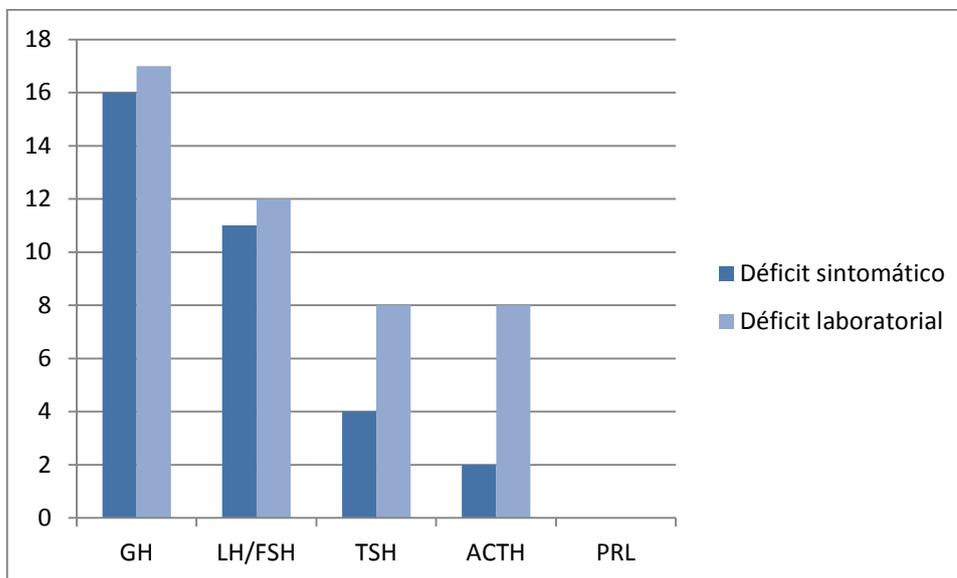


Gráfico 3. Correlação entre o déficit sintomático e laboratorial de hormônios hipofisários.

Quanto à avaliação através de exames de imagem (ressonância magnética e tomografia computadorizada), dois pacientes (11,76%) não apresentavam descrição relatada em prontuário. Dos quinze remanescentes,

dois (13,33%) possuíam hipófise, haste hipofisária e sela túrcica dentro dos padrões de normalidade; 10 (66,66%) tinham hipófise de dimensões reduzidas; nove (60%) apresentaram haste hipofisária afilada ou descontínua; quatro (26,66%) possuíam sela túrcica reduzida; três (20%), neurohipófise ectópica; um (6,66%), neurohipófise ausente; um (6,66%), cisto aracnóide; um (6,66%), impressão basilar. Apenas em um caso foi descrita presença de história familiar para DMHH (primo de 1º grau). Nenhum dos pacientes tinha história de doenças congênitas ou infiltrativas, trauma crânio-encefálico, antecedentes cirúrgicos e/ou radioterápicos relacionados à hipófise. Outras alterações constatadas durante a avaliação dos pacientes foram: diabetes insipidus (dois pacientes, 11,76%), déficit de aprendizado (sete pacientes, 41,17%), déficit visual (dois pacientes, 11,76%), malformações faciais (cinco pacientes, 29,41%), hérnia inguinal bilateral recidivante (um paciente, 5,88%) e estrabismo convergente (um paciente, 5,88%). As malformações faciais descritas foram: nariz em sela, fronte olímpica, fâscieis de boneca, braquicefalia, implantação dentária anômala, hipertelorismo ocular, prega epicântica.

DISCUSSÃO

A idade no momento do diagnóstico é um dos principais critérios para resposta ao tratamento e prognóstico DMHH. A faixa etária de apresentação da deficiência de GH, que é, em geral, a deficiência hormonal inicial nos pacientes com DMHH, pode variar desde os primeiros meses de vida até a adolescência. A variabilidade e a idade de início são altamente influenciadas pelo tempo de início e pelo grau de DGH (DATTANI, 2004). Portanto, o prejuízo na velocidade de crescimento está relacionada à severidade da DGH. Indivíduos com a deficiência completa da secreção de GH associado com a deleção do gene do GH se apresentam antes dos três anos de idade, com o escore Z abaixo de -3 e uma velocidade de crescimento abaixo do percentil 3 para idade. Outros pacientes com insuficiência de GH se apresentam em idade mais avançada com menor retardo do crescimento e velocidade de crescimento inferior ao percentil 25 para idade (COSTA *et al.*, 2003).

Além disso, outros aspectos também podem contribuir para a discrepância entre as idades de nossos pacientes ao momento do diagnóstico. O primeiro seria a dificuldade de acesso da população ao serviço de atendimento especializado, de modo que muitos pacientes acabam chegando ao ambulatório com a DMHH já francamente instalada. Um segundo seria a manifestação inicial da DMHH através de queixas inespecíficas, de modo que, mesmo pacientes com acompanhamento médico regular, podem ter essa condição não diagnosticada precocemente. Por outro lado, reflete, também, a valorização individual e regional que é dada à manifestação mais importante da DGH: a baixa estatura. Muitos pacientes, apesar do déficit estatural importante, apenas procuraram atendimento endocrinológico à época da puberdade, quando são percebidas as manifestações de atraso puberal, relacionadas ao hipogonadismo hipogonadotrófico, representando as queixas que mais incomodavam os pacientes, do que a baixa estatura em si. Tal fato é observado especialmente em mulheres, justificando a maior porcentagem de pacientes do sexo masculino no espaço amostral.

Quanto à apresentação das múltiplas deficiências hormonais hipofisárias, a sequência de deficiências hormonais mais descrita na literatura é

caracterizada pelo déficit inicial de GH, seguido das gonadotrofinas. Em geral, as deficiências de TSH e ACTH tendem a ser mais tardias, e raramente ocorrem de forma isolada. Neste estudo, a cronologia de apresentação dos sintomas mais verificada foi a de sintomas de deficiência de GH seguida por sintomas de déficit de gonadotrofinas, identificada em seis (54,54%) dos pacientes. As divergências encontradas tanto em relação à apresentação inicial da DMHH, quanto em relação a posterior evolução sintomatológica podem ser justificadas pelo fato de que alguns achados de deficiência hormonal podem ser inespecíficos, e, por isso, passar despercebidos pelo paciente, como também por envolverem parâmetros subjetivos de valorização individual das alterações em questão.

Como nem sempre há correlação clínico-laboratorial, encontrou-se deficiências hormonais mais precocemente que achados clínicos, ressaltando a importância do rastreamento laboratorial para as deficiências dos diferentes hormônios hipofisários. Uma vez que o paciente seja diagnosticado como portador de deficiência de um hormônio hipofisário, faz-se necessária uma investigação sistemática das demais trofinas, com o intuito de evitar subdiagnóstico da DMHH, e, assim, instituir um tratamento precoce e evitar complicações.

Sobre os achados em exames de imagem, a literatura descreve que os pacientes com DMHH podem apresentar os seguintes achados na RM: hipófise normal, hipófise hipoplásica ou pequena (< 3 mm de altura), sela vazia, hipoplasia hipofisária associada à neuro-hipófise ectópica e agenesia parcial ou completa da haste hipofisária. Uma revisão de 13 estudos sobre a RM na avaliação de pacientes com DGH demonstrou prevalência variável de 50% a 100% de neuro-hipófise ectópica nos pacientes com deficiências múltiplas hipofisárias e de 30% a 40% nos com DGH isolada (GRUMBACH *et al.*, 2003).

Especialmente no caso da DGH, diagnosticada em todos os pacientes avaliados, estudos têm demonstrado uma correlação entre os achados ao exame de imagem e as alterações genéticas envolvidas na deficiência hormonal em questão. Osório e cols. avaliaram 76 pacientes com DGH e correlacionaram achados da RM com níveis hormonais e mutações dos genes GH-1, receptor GHRH e PROP-1. Todos os pacientes com mutações tinham

haste íntegra, enquanto a interrupção da haste estava presente em 74% dos pacientes sem mutação e neuro-hipófise ectópica em 87% destes. Nos pacientes com deficiências múltiplas, a avaliação hormonal era sugestiva de deficiência hipofisária nos casos de mutação do PROP 1 e PIT 1 e de deficiência hipotalâmica nos casos de interrupção de haste (KIM *et al.*, 2003).

Coutant e cols. analisaram a estatura final de 63 crianças com DGH idiopática tratadas e compararam com crianças com baixa estatura idiopática (BEI). Os deficientes com RM normal atingiram estatura final semelhante aos pacientes com BEI (BUCHLER *et al.*, 2002).

O hipersinal da neuro-hipófise pode estar ausente em 10% dos indivíduos normais e em um estudo recente foi demonstrado que 20% dos pacientes com neuro-hipófise ectópica, 32% daqueles com hipoplasia hipofisária e 48% dos com RM normal apresentaram pico de GH superior a 10 mcg/L nos testes de estímulo no momento do reteste. O IGF-1 destes pacientes também era normal, apesar de significativamente mais baixo no grupo com neuro-hipófise ectópica do que nos sem alteração anatômica, e mais baixo nestes do que em um grupo controle (FREDA & POST, 1999).

A avaliação através de exames de imagem é importante, pois, além de auxiliar o diagnóstico permite também a separação de dois subgrupos de pacientes com DGH, conforme a localização da neuro-hipófise: pacientes com neuro-hipófise tópica (NHT) e aqueles com neuro-hipófise ectópica (NHE). No presente estudo, foram encontrados 3 pacientes (20%) com NHE, 11 com NHT (73,33%), e 1 (6,66%) com neuro-hipófise ausente. Essa distinção é útil, uma vez que pode sugerir a origem genética da doença. Mutações no *LHX4* estão geralmente associadas à NHE; mutações no *LHX3*, *PIT1* e *PROP1*, à NHT; mutações no *HESX1* podem estar associadas à NHE e NHT (TURTON *et al.*, 2002). Mutações no gene *PROP1* foram encontradas em 22,5% (9/40) dos pacientes com DGH, em 35% (9/26) dos pacientes com NHT e em 44% (4/9) se considerarmos somente as famílias consanguíneas. Portanto, pacientes com DMHH idiopática e NHT, provenientes de famílias de pais consanguíneos, são os melhores candidatos a mutações *PROP1* (TURTON *et al.*, 2002).

Dessa forma, investigações adicionais, com avaliação genética dos pacientes atendidos em nosso serviço, podem ser úteis na determinação das mutações mais prevalentes. Nesse sentido, os resultados dos exames de imagem podem nos auxiliar a respeito das mutações mais prevalentes a serem pesquisadas.

CONCLUSÃO

Embora a DMHH seja uma condição rara, o serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro apresenta uma casuística importante, com 19 pacientes em acompanhamento endocrinológico.

A deficiência de GH foi a mais prevalente, dentre todos os hormônios hipofisários, sendo observada em 100% dos pacientes, o que é condizente com os dados descritos na literatura que afirmam que quando há a deficiência de duas ou mais trofinas hipofisárias, a deficiência do GH está invariavelmente presente. Além disso, a queixa inicial mais comumente relatada também foi relacionada a esse hormônio, uma vez que a baixa estatura é uma das manifestações precoces que mais incomoda o paciente.

A avaliação de história familiar e de consanguinidade é importante na abordagem desses pacientes, uma vez que há forte correlação entre alterações genéticas e as deficiências hormonais. Nesses casos, a distinção entre a posição da neuro-hipófise, se tópica ou ectópica, pode sugerir quais as mutações mais frequentes a serem investigadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E et al. GH replacement in 1234 growth hormone deficient adults: demographic and clinical characteristics, dose and safety. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1999; 50: 703-13.

Abs R. Update on the diagnosis of GH deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 (Suppl 2): 53-8.

Abucham J, Castro V, Maccagnan P, Vieira JGH. Increased thyrotropin levels and loss of the nocturnal thyrotropin surge in Sheehan's syndrome. *ClinEndocrinol* 1997; 47:515-22.

Abucham J, Vieira TCA, Barbosa ER, Ribeiro RS, Martins MRA. Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia* 2003; 47(4): 492-508.

Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*, 2006;9:335–342.

Attie KM, Julius JR, Stoppani C, Rundle AC. The clinical utility of Growth Hormone Binding Protein, Insulin-like growth factor-I and Insulin-like growth factor binding protein 3 measurements. *J Pediatr* 1997; 131:S56-S60.

Brinkane A, Loucif T, Ounnadi-CorbilleW et al. Empty sellarturcica revealed by panhypopituitarism disclosed by several hyponatremia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 281-3.

Broid J, Soferman R, Kivity S, et al. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995; 80:1243-6.

Buchler T, Ferra C, Virgili N et al. A relapsed non-Hodgkin linfoma presenting as panhypopituitarism succesfully treated by chemotherapy. *J Neurooncol*2002; 59: 35-8.

Burke CW. Adrenal cortical insufficiency. Baillières *ClinEndocrinolMetab* 1985; 14: 947-76.

Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J ClinEndocrinolMetab* 2000; 85(10):3762-9.

Conceição FL, Boguszewski CL, Meistr LHF et al. Deficiência de GH em adultos: resultados do estudo multicêntrico brasileiro. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2003; 47: 312-22.

Costa EMF, Domenice S, Correia RV et al. Genética molecular do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2003; 47: 440-52.

Dan NG, Feiner RI, Houang MT, Turner JJ. Pituitary apoplexy in association with lymphocytic hypophysitis. *J ClinNeurosci* 2002; 9: 577-80.

Dattani MT. Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. *Horm Res* 2004; 62 (Suppl 3): 1-13.

Dunlop K, Woodman D, Carson DJ. Hypopituitarism following cerebral edema with diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002; 87: 337-8.

Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *EndocrinolMetabClin North Am* 1999; 28: 81-117.

Grumbach MM, Hughs IA, Conte FA, et al. Disorders of Sexual Differentiation. In: Larsen PR et al (eds.). *William's textbook of Endocrinology* (10thed.). Philadelphia: W. B. Saunders Co., 2003: 860-2.

Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 93-106.

Jarsal DS, McGinn G, Embil JM. Pituitary apoplexy masquerading as meningoencephalitis. *Headache* 2004; 44: 75-8.

Kim SS, Kim Y, Shin YL et al. Clinical characteristics and molecular analysis of PIT1, PROP1, Lhx3 and Hesx1 and combinant pituitary hormone deficiency patients with abnormal pituitary. MR imaging. *Horm Res* 2003; 60: 277-83.

Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Niggemeier S et al. Pituitary deficiency following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2003; 74: 10133-5.

Lamberts SWJ, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998; 352: 127-34.

Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In Larsen PR, Kronenberg HM, Meumed S, Polonsky KS (eds.). *William's textbook of endocrinology* (10thed.). Philadelphia: W. B. Saunders Co., 2003: 423-56.

Meumed S, Aemberg D. Anterior pituitary. In: Larsan PR, Kronenberg HM, Meumed S, Polonsky KS (eds.). *William's Textbook of Endocrinology*, (10thed.). Philadelphia: W. B. Saunders Co., 2003: 177-279.

Murkherjee JJ, de Castro JJ, Afshan KF, et al. A comparison of the insulin tolerance/ glucagon test with the short ACTH stimulation test in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the early post-operative period after hypophysectomy. *ClinEndocrinol* 1997; 47:51-60.

Murray RD, Adams JE, Shalet SN. Adults with partial growth hormone deficiency have an adverse body composition. *J ClinEndocrinolMetab* 2004; 89: 1586-91.

Ozdemir A, Seymen P, Yurekli OA et al. Transient hypothalamic hypothyroidism and diabetesinsipidus after electrical injury. *South Med J* 2002; 95: 467-8.

Price DA, Thaker H, James A, Snow MH. Hypopituitarism in a patient with intravascular lymphomatosis. *Haematologica* 2002; 87: ECR 36.

Romero CJ, Nesi-França S, Radovick S. The Molecular Basis of Hypopituitarism. *TrendsEndocrinolMetab*. 2009 December; 20(10): 506–516.

Rosenfelt RG, Albertsson WK, Cassorla F et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of child rude growth hormone deficiency revisited. *J ClinEndocrinolMetab* 1995; 80: 1532-40.

Scommegna S, Galeazzi D, Picone S et al. Neonatal identification of pituitary aplasia: a life-saving diagnosis. Review of five cases. *Horm Res* 2004; 62: 10-6.

Thaler LM, Blevins LS Jr. The low dose (1µg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J ClinEndocrinolMetab* 1998; 83:2726-9.

Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, et al. Low dose (1 microgram) adrenocorticotropin (ACTH) stimulation test as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *ClinEndocrinol* 2000; 52:633-40.

Turton JPG, Reinald R, MehtahA et al. Novel mutations within the POU1F1 gen associated with variable combinant pituitary hormone deficiency. *J ClinEndocrinolMetab* 2002; 87: 5076-84.

Weiss RE. Empty sellar follow spontaneous resolution of pituitary macroadenoma. *Horm Res* 2003; 60: 49-52.

Zarkovic M, Ciric J, Stojanovic M, et al. Optimizing the diagnostic criteria for standard (250µg) and low dose (1µg) adrenocorticotropin test in the assessment of adrenal function. *J ClinEndocrinolMetab* 1999;84:3170-3.

APÊNDICES

Apêndice 1

**FICHA DE AVALIAÇÃO DO PROJETO “PERFIL CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO COM DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA DE
HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS”**

1. Nome:

2. Idade: _____ 3. Idade no momento do diagnóstico da DMHH: _____

4. Sexo: () F () M 5. Procedência/Naturalidade: _____

6. Tempo de diagnóstico da DMHH: _____

7. Sintomatologia:

7.1 Sintoma(s) de apresentação inicial: _____

7.2 Sintoma(s) de déficit de GH: () Não () Sim; qual/quais?

7.3 Sintoma(s) de déficit de gonadotrofinas: () Não () Sim; qual/quais?

7.4 Sintoma(s) de déficit de tirotrófina: () Não () Sim; qual/quais?

7.5 Sintoma(s) de déficit de corticotrofina: () Não () Sim; qual/quais?

7.6 Sintoma(s) de déficit ou excesso de prolactina: () Não () Sim;
qual/quais?

7.7 Cronologia dos sintomas:

8. Exames laboratoriais (*no momento do diagnóstico da deficiência do respectivo hormônio*):

8.1 IGF-1 / Teste provocativo de GH:

8.2 Estradiol/Testosterona/FSH/LH:

8.3 T4L/TSH:

8.4 Cortisol basal/ITT/Teste com cortrosina:

8.5 Prolactina:

9. Alterações em exames de imagem:

10. História familiar de DMHH: () Não () Sim;
qual/quais? _____

11. Presença de doença congênita: () Não () Sim;
qual/quais? _____

12. História de Trauma Crânio-Encefálico: () Não () Sim

13. Presença de doenças infiltrativas: () Não () Sim;
qual/quais? _____

14. Antecedentes cirúrgicos e/ou radioterápicos relacionados à hipófise: () Não
() Sim; qual/quais? _____

15. Tratamento vigente:
