

RELATO DE CASO

DEFICIÊNCIA DE GH POR TERATOGENICIDADE: UM RELATO DE CASO.

GH DEFICIENCY CAUSED BY TERATOGENICITY: A CASE REPORT

Thiago Henrique Silva¹, Ricardo Rodrigues Goulart¹, Breno Silva Fernandes¹, Luiz Alberto de Melo¹ e Patrícia Bastos Amorim².

 ACESSO LIVRE

Citação: Silva TH, Goulart RR, Fernandes BS, Melo LA, Amorim PB. (2021) Deficiência de GH por teratogenicidade: um relato de caso. Revista de Patologia do Tocantins, 8(2).

Instituição: ¹Acadêmicos do curso de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Tocantins, Brasil; ² Médica Endócrino-Pediatra, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Tocantins, Brasil.

Autor correspondente: Thiago Henrique Silva; Quadra 105 norte, Alameda das Aroeiras, QI 6 Lote 52 CS 4, – Palmas/TO – Cep 77001-048. e-mail: thiagoenes4@hotmail.com

Editor: Rosa A. C. G. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 25 de julho de 2021.

Direitos Autorais: © 2021 Silva et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RESUMO

Introdução: O uso de drogas antiepiléticas durante a gestação está estreitamente associado a um conjunto de malformações em recém-nascidos, levando a um quadro clínico que pode confundir com diversas síndromes genéticas.

Desenvolvimento: O presente artigo relata o caso de uma criança do sexo masculino que nasceu com anomalias congênitas e cuja mãe utilizou fenobarbital durante toda a gestação. Dentre suas queixas estava o retardo do crescimento por deficiência de hormônio do crescimento, exigindo conduta terapêutica e acompanhamento, que foi realizado até os 4 anos e 7 meses com resultados satisfatórios. Após extensa investigação, foi firmado o diagnóstico de teratogenicidade por uso de anticonvulsivante. **Considerações Finais:** O paciente revela um conjunto de alterações congênitas que se aproximam de sua linha média, muitas delas semelhantes às encontradas em algumas síndromes conhecidas. Ressalta-se aqui a dificuldade em conduzir este diagnóstico de exclusão pelos diversos diagnósticos diferenciais, possibilitando melhor aconselhamento genético para o paciente e seus familiares.

Palavras-chave: Hormônio do Crescimento; Fissura Palatina; Fenda Labial; Fenobarbital.

ABSTRACT

Introduction: The use of antiepileptic drugs during pregnancy is closely associated with a set of malformations in newborns, leading to a clinical picture that may be confused with several genetic syndromes. **Development:** This article reports the case of a male child born with congenital anomalies and whose mother used phenobarbital throughout pregnancy. Among its complaints was the growth retardation by growth hormone deficiency, requiring therapeutic conduct and follow-up, which was performed until 4 years and 7 months with satisfactory results. After extensive investigation, the diagnosis of teratogenicity by the use of anticonvulsants was made. **Final Considerations:** The patient reveals a set of congenital changes that approach his midline, many of them similar to those found in some known syndromes. It is highlighted here the difficulty in conducting this diagnosis of exclusion due to the various differentials, enabling better genetic counseling for the patient and his family.

Key-words: Growth Hormone; Cleft Palate; Cleft Lip; Phenobarbital

INTRODUÇÃO

São conhecidos vários problemas congênitos relacionados com malformações na linha média com associação parcial de sintomas faciais, cardíacos, eixo hipotálamo-hipófise, gonadais, entre outros. Dentre os mesmos, podem ser citados a síndrome de Noonan (SN), a Síndrome de Silver-Russel (SSR) e a Síndrome de Seckel (SS) e também malformações congênitas causadas por substâncias químicas¹⁻³.

A SN é uma doença genética autossômica dominante descrita em 1963 por Noonan e Ehmke. Portadores da SN apresentam baixa estatura, dismorfismo craniofacial, pescoço curto, criptorquidia, anormalidades cardíacas e esqueléticas¹. Sua incidência estimada é de 1/1000 até 1/2500 nascimentos vivos, com forte associação de defeitos cardíacos. O gene responsável encontra-se no braço longo do cromossomo 12, porém há heterogeneidade genética na SN. O seu diagnóstico é embasado em achados clínicos de fenótipo característico e alterações genéticas⁴.

A SSR foi descrita por Silver et al.⁵ em 1953 e por Russel⁶ em 1954. É uma doença congênita caracterizada por retardo do crescimento e baixo peso em período intrauterino e pós-natal, e por apresentar fenótipo com assimetria corporal, dismorfismo craniofacial, com face pequena e de formato triangular, clinodactilia do 5º dedo e possível deficiência mental. A SSR é geneticamente heterogênea, a maioria dos casos são esporádicos, com relatos de casos associados com anormalidades em cromossomos 7 e 17, mas sem padrão uniforme⁷. O quadro clínico variável e heterogeneidade etiológica dificultam o diagnóstico e comprovação da doença³.

A SS é uma desordem genética de baixa incidência. Foi descrita como “nanismo da cabeça de passarinho” por Virchow em 1882 e estudada por Seckel em 1960. Sua frequência estimada é de 1/10.000 nascidos vivos, sem prevalência relatada entre os sexos, grupo étnico ou geográfico². Foram mapeados como causa da doença mutações localizadas nos braços longos dos cromossomos 3, 10, 13, 14, 15 e no braço curto do cromossomo 18. O diagnóstico é clínico, apoiado em radiografia, e caracterizado por atraso do crescimento uterino, microcefalia, nanismo e nariz proeminente⁸. Faivre et al. confirmou a heterogeneidade da SS⁹. A mesma obedece um padrão de herança autossômica recessiva^{9,10}. Em 2010, Can et al. relatou um caso confirmado de SS em paciente com tetralogia de Fallot¹¹ e outras anormalidades cardíacas foram relatadas em outros cinco casos de SS^{9,10}.

Substâncias químicas também podem ser causa de malformações e dentre as mesmas se destacam os fármacos, que por serem consideradas terapêuticos, podem ser utilizados sem o devido cuidado. Uma das classes que pode causar malformações é a de anti-epiléticos e estudos mostram que alguns fármacos dessa classe estão estreitamente relacionados com malformações como fenda palatina, lábio leporino, cardiopatias congênitas, anomalias do tubo neural, entre outras^{12,13}.

Este trabalho visa relatar o caso de um paciente que apresenta algumas características que se encaixam nas síndromes supracitadas, mas sem alteração genética detectada, e histórico de uso de fenobarbital pela mãe durante toda a gestação.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente D.M.F.A., do gênero masculino, com 1 ano e 8 meses de idade, foi atendido em clínica particular de endocrinologia pediátrica encaminhado por serviço pediátrico para avaliação de peso e altura com queixa de retardo do crescimento. Histórico revelava nascimento a termo, parto cesariano com idade gestacional de 38 semanas, mãe G1P1A0, sem intercorrências no parto, APGAR 8/10, peso de 2455 g e altura de 46 cm, apresentava artéria umbilical única, criptorquidia, fenda palatina comprometendo o palato duro e mole e lábio leporino (ambos corrigidos aos 6 meses e 1 ano de idade, respectivamente), persistência de canal arterial (PCA), comunicação interatrial (CIA) e comunicação interventricular (CIV), sendo que apenas a CIV persistia na data da primeira consulta. Foram realizados exames genéticos prévios os quais relataram ausência de anormalidades. Foi relatado que a avó materna tem hipotireoidismo, a mãe tem 153 cm de altura, menarca aos 11 anos de idade, com histórico de epilepsia desde os 15 anos de idade com uso contínuo de fenobarbital e artrite reumatoide tratada com prednisolona. O pai tem 172 cm de altura e nenhum problema de saúde a ser destacado. O exame físico verificou peso de 8555 g, estatura de 74,7 cm, IMC 15,33 kg/m², testículo direito em posição C para F e testículo esquerdo tóxico, caminhava apenas com auxílio da mãe e apresentava comunicação monossilábica. Foram solicitados radiografia de idade óssea, tomografia computadorizada do encéfalo, e exames laboratoriais. Em nova consulta, paciente com 2 anos e 4 meses, peso 9400 g, estatura 79 cm e IMC 15.06 Kg/m², crescimento de 4,3 cm em 8 meses, todos os exames solicitados anteriormente apresentaram resultados normais e a radiografia indicou idade óssea de 1 ano e 6 meses. Nessa consulta foi solicitado exame de concentração de hormônio de crescimento (GH) mediante o teste da clonidina e teste de tolerância à insulina. Em terceira consulta, paciente com 2 anos e 9 meses, peso 9500g, estatura 80 cm e IMC 14.84 Kg/m², resultado da concentração de GH mediante teste da clonidina apresentou curva com valor máximo de 2,92 ng/mL, abaixo do valor de referência de 5 ng/mL, enquanto o teste de tolerância à insulina, onde a glicemia chegou a 38,0 mg/dL e a resposta de GH máxima foi de 6,36 ng/mL, comprovando a deficiência de GH. Nessa consulta foi prescrito tratamento com somatropina recombinante humana (SRH), 0,1 UI/kg por dia. A medicação foi iniciada e os pais relataram boa aceitação do paciente e família. Em nova consulta, o paciente com 4 anos e 7 meses apresentava peso de 13500 g, altura de 96 cm e IMC 14,64 Kg/m², crescimento de 16 cm em 2 anos e 2 meses.

DISCUSSÃO

Malformações são condições frequentes na prática clínica, principalmente com múltiplas associações. O presente caso

mostra um paciente que nasceu com diversas malformações que poderiam sugerir uma SS, SSR ou SN, contudo o exame genético se apresentou sem alterações e as manifestações não se limitavam à nenhuma das mesmas. Na procura por diagnóstico, objetivando antever outros problemas que o paciente possa vir a ter e melhorar qualidade de vida, na história materna foi observado o uso do fármaco fenobarbital durante toda a gravidez para o tratamento de epilepsia.

O fenobarbital é listado pela Organização Mundial da Saúde como medicamento essencial em qualquer serviço de saúde, com preço acessível, segurança e bons resultados¹⁴. É categorizado como grupo D durante a gravidez (há evidência positiva de risco fetal humano, porém, os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis)¹⁵. Em 1968, Meadow reportou malformações congênitas em filhos de mães em uso terapêutico do fenobarbital - atribuindo a condição aos fármacos e não à doença de base - principalmente nas primeiras semanas da gestação¹⁶. Meio século após, os dados foram confirmados em diversos estudos^{12, 17, 18}. Amplo estudo realizado com 60.994 crianças na Hungria entre 1980-1996 concluiu que aquelas expostas ao fenobarbital durante a organogênese apresentaram risco maior de anomalias congênitas, por exemplo, defeitos de tubo neural, lábio leporino, fenda palatina, deficiência em membros e múltiplas anormalidades congênitas¹⁸.

Em um estudo realizado com 1411 crianças nascidas filhas de mães epiléticas entre 1972 e 1992, foi verificado que houve aumento dos riscos de anormalidade congênita quando as mães usaram fármacos antiepiléticos nos três primeiros meses de gestação. Foi constatado pelos autores que os fármacos carbamazepina e valproato de sódio em monoterapia aumentaram significativamente as chances de malformação congênita, com relação dose-resposta para o valproato, enquanto que o fenobarbital e a fenitoína em monoterapia não apresentaram aumento significativo. Foi constatado também que todas as combinações de antiepiléticos analisadas e a combinação de fenobarbital e cafeína aumentaram de forma significativa as chances de anormalidades congênitas quando comparadas com o grupo controle¹⁷.

Outro estudo relacionou de forma sistemática a relação dose-resposta dos fármacos antiepiléticos com o aumento das chances de causar anormalidades congênitas. Nesse estudo, 4540 gestantes fizeram uso de algum fármaco antiepilético em monoterapia, sendo verificado que todos os fármacos analisados no estudo, que eram carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital e ácido valpróico, aumentaram as chances de ocorrência de anormalidades congênitas quando empregados em doses mais elevadas. Analisando em específico o fenobarbital, quando utilizado em doses menores que 150 mg/dia, a taxa de anormalidade congênita foi de 4,2% e em doses maiores que 150 mg/dia a taxa foi de 13,7%. Portanto, em casos de necessidade do uso de tais fármacos durante a gravidez, o ideal é utilizar a dose mínima para que o efeito terapêutico seja estabelecido¹⁹.

Quanto à decisão clínica sobre tratar ou não a gestante epilética, há poucos estudos que mostram com clareza sobre os riscos e benefícios, uma vez que estudos randomizados comparando resultados em mulheres tratadas versus não tratadas são eticamente injustificados, uma vez que a epilepsia pode causar sérios danos à saúde materna e fetal¹⁹. Uma das

possíveis complicações é a hipóxia fetal decorrente de crises tônico-clônicas generalizadas que causam aumento das necessidades de oxigênio pela mãe e conseqüente redução da perfusão útero-placentária. Em casos de traumatismo materno, pode ocorrer aumento da contratilidade uterina ou descolamento de placenta. Assim, o tratamento da epilepsia de uma paciente gestante é algo imprescindível²⁰.

Outro aspecto a ser analisado é o desenvolvimento cognitivo da criança cuja mãe realizou tratamento com antiepiléticos em período gestacional. Estudos mostram que o valproato em relação dose-dependente aumenta as chances de diminuição da capacidade cognitiva. Assim, tal fármaco deve ser evitado por mulheres que pretendem engravidar ou que estão grávidas^{21, 22}. Com relação à criança do caso clínico não foi constatada deficiência cognitiva, sendo que a principal alteração apresentada pela mesma quanto ao seu desenvolvimento era o tamanho reduzido para a idade, que está sendo corrigido por suplementação de hormônio do crescimento.

Há um estudo que relaciona a deficiência de GH com a presença de fenda palatina e lábio leporino. Em tal estudo foram computadas 200 crianças com fenda palatina e/ou lábio leporino, 12% das mesmas apresentavam baixa estatura. Essas foram submetidas a exames endocrinológicos e foi verificado que quatro dessas apresentavam deficiência parcial ou total de GH e dentre as quatro crianças, três tinham deficiência também em TSH e ACTH. Quando colocadas ao lado do grupo controle, os autores verificaram que crianças com fenda palatina e/ou lábio leporino tinham chances quatro vezes maior de ter baixa estatura e chances 40 vezes maior de ter alguma deficiência de GH. Tal relação foi atribuída na época à relação embriológica entre a adeno-hipófise com o ectoderma oral²³. Tal estudo exemplifica a existência da relação entre a deficiência de GH e da presença de lábio leporino e fenda palatina, que são alterações apresentadas pela criança citada no presente caso. O que não foi encontrada na literatura é a relação entre deficiência de GH com o uso de fenobarbital pela mãe em período gestacional. Possivelmente, tais eventos não estão conectados entre si, ou talvez ainda não foi relatado na literatura casos clínicos que consigam integrar todas essas alterações e muito menos explicá-las a nível bioquímico/molecular. Portanto, é primordial que novos casos clínicos sejam divulgados e que estudos mais aprofundados sejam realizados com o intuito de desvendar tais mecanismos que levam a alterações no desenvolvimento humano.

CONCLUSÃO

O relato exhibe um caso clínico intrigante. O paciente revela um conjunto de alterações congênitas que se aproximam de sua linha média, muitas delas semelhantes às encontradas em algumas síndromes conhecidas. Contudo, o teste genético e ausência de um padrão mais semelhante a uma destas exclui do diagnóstico todas estas síndromes. Assim, para esse caso, sustenta-se a hipótese de efeito teratogênico causado pelo fenobarbital, uma vez que, como relatado, o mesmo pode causar alterações do desenvolvimento semelhantes às aquelas encontradas no paciente (fenda palatina, lábio leporino e anormalidades cardiovasculares). O presente relato serve de

alerta a todos os profissionais de saúde que acompanham gestações e pacientes epiléticos, uma vez que a orientação correta à família pré-gravidez pode reduzir significativamente a angústia dos envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertola DR, Chong AK, Sugayama SM, Albano LM, Wagenführ J, Moysés RL et al. Cardiac Findings in 31 Patients With Noonan's Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75(5): 409-12.
2. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. Síndrome de Seckel, Dos Casos en Familia Colombiana. *Rev Chil Pediatr.* 2010; 81(5): 432-36.
3. Rossi NF, Ueda KH, Richieri-Costa A, Giacheti CM. Síndrome de Silver-Russell: Relato de Caso. *Rev Cefac.* 2006; 8(5): 548-556.
4. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S et al. Noonan Syndrome: Relationships Between Genotype, Growth, and Growth Factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(1): 300-6.
5. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of Congenital Hemihypertrophy, Shortness of Stature and Elevated Urinary Gonadotropins. *Pediatrics.* 1953; 12(4): 368-75.
6. Russel A. A Syndrome of "Intrauterine" Dwarfism Recognizable at Birth With Craniofacial Dysostosis, Disproportionately Short Arms and Other Anomalies. *Proc R Soc Med.* 1954; 47(12): 1040-44.
7. Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, Eggermann K, Enders H, Kaiser P et al. Molecular Studies in 37 Silver-Russell Syndrome Patients: Frequency and Etiology of Uniparental Disomy. *Hum Genet.* 1997; 100: 415-9.
8. Sir JH, Barr AR, Nicholas AK, Carvalho OP, Khurshid M, Sossick A et al. A Primary Microcephaly Protein Complex Forms a Ring Around Parental Centrioles. *Nat Genet.* 2011; 43: 1147-53.
9. Faivre L, Le Merrer M, Lyonnet S, Plauchu H, Dagoneau N, Campos-Xavier AB et al. Clinical and Genetic Heterogeneity of Seckel syndrome. *Am J Med Genet.* 2002; 112: 369-83.
10. Kazmi M, Asiam S, Mirza S, Azl S. Seckel Syndrome: In a Two and a Half Months Old Male Presenting at Tertiary Care Hospital in Karachi. *Annals of Abbasi Shaheed Hosp & Karachi Med & Dental Col.* 2016; 21(1): 54-7.
11. Can EL, Bulbul A, Uslu S, Demirin H, Comert S, Bolat F et al. A Case of Seckel Syndrome With Tetralogy of Fallot. *Genet Couns.* 2010; 21(1): 49-51.
12. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A et al. Congenital Malformations Due to Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Research.* 1999; 33: 145-58.
13. Goodman LS, Gilman A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 11ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2011.
14. WHO Model List of Essential Medicines. Geneva: World Health Association; 2017.
15. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation—a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* 9ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2011.
16. Meadow SR. Anticonvulsant Drugs and Congenital Abnormalities. *Lancet.* 14 dez 1968; 2: 1296.
17. Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic Drug Regimens and Major Congenital Abnormalities in the Offspring. *Annals of Neurology.* 1999; 46(5): 739-46.
18. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sorensen HT et al. Use of Phenytoin, Phenobarbital, or Diazepam During Pregnancy and Risk of Congenital Abnormalities: a Case-time-control Study. *Pharmacoeptide and drug saf.* 2007; 16: 181-8.
19. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E. Dose-dependent Risk of Malformations with Antiepileptic Drugs: an Analysis of Data from the EURAP Epilepsy and Pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 609-17.
20. Aguilár S, Alves JM, Serrano F. Pregnancy and epilepsy. *Acta Obstet Ginecol Port* 2016; 10(2): 120-129
21. Adab N, Vintem J, Ayres J. The Longer Term Outcome of Children Born to Mothers with Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 1575-83.
22. Meador KJ, Baker GA, Browning N. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med.* 2009; 360(16): 1597-1605.
23. Rudman D, Davis T, Priest JH. Prevalence of Growth Hormone Deficiency in Children with Cleft Lip or Palate. *The Jour of Ped.* 1978; 93(3): 378-82.