

CASE REPORT

**DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM CRIANÇA COM
SITUS INVERSUS**

Jorge Francisco de A. Paulino¹, Mateus Barbosa de Queiroz¹, Pedro Henrique Alves², Ana Cláudia Zanolini Lóis¹, Patrícia Bastos Amorim³.

RESUMO

No presente relato, os autores descrevem um caso de baixa estatura associada à presença de *situs inversus totalis* em um adolescente de 13 anos do sexo masculino. A baixa estatura pode ser definida como uma situação em que o indivíduo encontra-se abaixo do 3º percentil de altura média esperada para certa idade, sexo e população. *Situs inversus* é uma condição rara onde os órgãos assimétricos do corpo encontram-se espelhados em relação à anatomia normal. Ela é associada a diversas malformações anatômicas, entretanto os relatos dessa condição somados a deficiências hormonais são raros.

Palavras-chave: Baixa estatura; *Situs inversus totalis*; Deficiência de GH; Desenvolvimento puberal.

¹Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Palmas – TO, Brasil

²Médico pela Universidade Federal do Tocantins

³Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Palmas – TO, Brasil

GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN CHILD WITH SITUS INVERSUS

ABSTRACT

In this report, the authors describe a case of short stature associated with the presence of situs inversus totalis in a 13-year old male. Short stature may be defined as a situation in which the individual height is below the 3rd percentile average expected for certain age, sex and population. Situs inversus is a rare condition where the asymmetric organs are mirrored relative to the normal anatomy. It is associated with various anatomical malformations, but the reports of this condition added to hormone deficiencies are rare.

Key-words: Short stature; Situs inversus totalis; Growth Hormone deficiency; pubertal development.

INTRODUÇÃO

O *situs inversus totalis* é uma condição rara na qual a orientação de todos os órgãos assimétricos do corpo adquirem conformação espelhada comparado a anatomia normal.

Sua prevalência estimada é de 1:10000 na população geral.¹ Existem diversos relatos de alterações anatômicas e funcionais que acompanham pacientes com *situs inversus*. Os relatos desta alteração somados a deficiências hormonais são escassos na literatura.

A baixa estatura (BE) é uma condição na qual o indivíduo apresenta estatura menor que o 3º percentil ou menor que dois desvios-padrão (DP) abaixo da altura média para determinada idade, sexo e grupo populacional.²

A baixa estatura pode ser classificada em três grupos principais: distúrbios primários do crescimento (condições intrínsecas à placa de crescimento), distúrbios secundários do crescimento (condições que alteram a fisiologia da placa de crescimento) e um terceiro grupo em que nenhuma causa da baixa estatura é identificada. A esse último grupo dá-se a nomenclatura de baixa estatura idiopática (BEI).²

Dentre os distúrbios secundários do crescimento, figura a deficiência de IGF-1 secundária a deficiência de GH, apresentando boa resposta a terapia de reposição hormonal com GH.

O caso abordado apresenta um distúrbio de crescimento associado ao *situs inversus* com dextrocardia. Em nossa pesquisa não evidenciamos relatos de deficiência de GH associada a *situs inversus* isolados de outras manifestações sindrômicas.

RELATO DE CASO

V. S. D, sexo masculino, com 13 anos e 3 meses de idade iniciou investigação para baixa estatura com especialista endócrino-pediatra por apresentar déficit estatural acompanhado pela mãe. Genitora refere que o adolescente sempre se apresentou pequeno e atualmente encontra-se menor que o irmão mais novo. Na história gestacional, mãe apresentou pré-natal sem intercorrências, negando doenças prévias à gestação. Nascido de parto vaginal, segundo filho de uma prole de três (G3P3nA0), a termo, com peso e altura dentro dos padrões de

normalidade sem intercorrências neonatais documentadas. Durante anamnese foi referido pela mãe que criança foi diagnosticada aos seis anos de idade com a *situs inversus totalis*, porém não apresenta associação com malformações ou outras comorbidades. Pais e irmãos sem queixas e saudáveis.

Na primeira consulta pré-adolescente mostrava-se assintomático e sem outras queixas concomitantes. Ao exame físico, apresentava peso de 28,500 Kg e 134,5 cm de altura (Z score = -3). Seu alvo genético (estatura alvo) era de 178,5 cm baseado na altura dos pais (pai: 174 cm e mãe: 170 cm). Estágio de Maturação e Desenvolvimento de Tanner G2P1. Restante do exame físico sem anormalidades.

Realizada a avaliação inicial, foram solicitados exames laboratoriais, radiográficos e testes específicos para melhor avaliação de baixa estatura, tais como radiografia de mão e punho para avaliação de idade óssea pelo método de *Greulich – Pyle*, hemograma, TSH e T4 livre para avaliação da função tireoidiana e as dosagens séricas de IGF-1 (*insulin growth factor I* ou fator de crescimento similar à insulina I ou

somatomedina C) e IGFBP-3 (*insulin growth factor binding protein 3* ou proteína ligadora do IGF do tipo 3) para avaliação indireta da ação do hormônio GH (hormônio do crescimento).

Radiografia de mão e punho pelo método de *Greulich– Pyle* revelou idade óssea de 12 anos. Hemograma sem anormalidades, glicemia de jejum de 88 mg/dL, TSH = 1,88 e T4 livre = 1,13. A dosagem de IGFBP-3 = 2,4 (valor de referência para faixa etária 3,1 a 9,5 mcg/ml) e IGF-1 = 52 (valor de referência para faixa etária 183 a 850 ng/ml). Todos os exames vieram normais, exceto as dosagens de IGF1 e IGFBP3. Devido a esta alteração foram solicitados testes específicos, como o teste da clonidina e o teste de tolerância a insulina (ITT) juntamente com a ressonância nuclear magnética (RNM) para melhor avaliação anatômica da região hipotalâmica/hipofisária e eletrocardiograma (ECG).

O teste da Clonidina revelou GH até 0,53 e o teste de tolerância à insulina (ITT) revelou glicemia até 35; GH até 1,93 e cortisol (F) de 27,23. A RNM evidenciou uma glândula hipófise de dimensões reduzidas, sem outras

alterações e ECG indicando *situs inversus* em dextrocardia.

As alterações descritas na anamnese (baixa estatura e velocidade de crescimento reduzida) associadas aos resultados das dosagens de IGF1/IGFBP3 mais os testes específicos (Clonidina e ITT) e a avaliação imagiológica (RNM) permitiram concluir o diagnóstico de baixa estatura secundária a deficiência de hormônio do crescimento. Iniciou tratamento com Somatotropina Recombinante Humana na dose de 0,1 U/kg/dia, via subcutânea, uma vez ao dia, a noite, contínuo.

Após dois meses de tratamento paciente apresentou boa resposta terapêutica, sem presença de complicações, com ganho estatural de 4 cm no período, elevando a velocidade de crescimento de 3 cm/ano para 10 cm/ano.

DISCUSSÃO

Há mais de um século o monitoramento do crescimento na infância e adolescência tem sido parte dos programas de prevenção em saúde da criança, sendo que a baixa estatura e atrasos no crescimento são sinais de uma saúde deficiente. A Organização

Mundial de Saúde (OMS) preconiza que toda criança ou adolescente deve ter seu crescimento e desenvolvimento puberal avaliado a cada consulta médica e as medidas devem ser plotada nos gráficos de crescimento adequados para idade e sexo e a velocidade de crescimento calculada. Por ter sido elaborada com um número maior de indivíduos em diferentes estágios puberais, as curvas de Tanner são consideradas mais adequadas para avaliar o crescimento, justamente por levar em consideração as variações de início e tempo de puberdade. (PEREIRA, 2009), (FERRAN, PAIVA, 2015), (OOSTDIJK et al., 2009)

Qualquer criança que for verificada altura inferior ao percentil 2,5 ou que apresenta Z de altura < -2; tem indicação para investigação laboratorial de deficiência de GH. A investigação clínica e laboratorial de qualquer paciente com baixa estatura deve ser bastante ampla, permitindo afastar outras causas de baixa estatura que podem estar sendo encobertas. (JORGE, 2008), (GH RESEARCH SOCIETY, 2000)

Existem alguns elementos na história médica que devem ser pesquisados. Informações sobre a gestação, como pesquisa de crescimento

intrauterino restrito, intoxicação com drogas e infecções; dados do nascimento como peso, comprimento, circunferência cefálica, idade gestacional, apresentação ao nascimento e asfixia; intercorrências no período neonatal, como icterícia, são dados importantes. Na história patológica pregressa os pontos importantes a serem abordados são a idade do início de sinais de puberdade: telarca, pubarca, menarca, para pesquisa de puberdade precoce ou tardia; informações sobre doenças prévias, cirurgias ou uso de medicações. Na história familiar, devem-se pesquisar doenças autoimunes, doenças endócrinas, alterações de crescimento e ósseas para avaliar doença genética. Dados antropométricos dos pais, como a altura, são úteis para calcular o canal familiar e estatura alvo. Outras informações parentais, como idade da puberdade materna e paterna, são úteis para avaliar um padrão familiar de atraso de puberdade. A presença de retardo mental pode estar associada a síndromes, alterações cromossômicas e doenças metabólicas. Deve-se avaliar o ambiente social e a dinâmica psicossocial familiar, o desempenho

escolar, comportamento, personalidade, o papel e atuação dos pais. (PEREIRA, 2009)

Não há consenso de quais doenças sistêmicas devem ser excluídas antes do diagnóstico de baixa estatura ser fechado. Hemograma e ferritina para afastar a presença de anemias; velocidade de hemossedimentação (VHS) para afastar doenças inflamatórias crônicas; albumina sérica na avaliação do estado nutricional, transaminases para afastar hepatopatias crônicas, dosagem de uréia, creatinina, sódio (Na), potássio (K), gasometria venosa e urina tipo I nos casos de suspeita de doenças renais, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina no diagnóstico de raquitismo e outras doenças do metabolismo ósseo, anticorpo antiendomísio, antigliadina ou antitransglutaminase para descartar doença celíaca, corotoparasitológico para afastar verminose e TSH e T4L na avaliação da função tireoidiana. Radiografia de mãos e punhos na determinação da idade óssea, dosagem de IGF-1 e IGFBP-3 para se avaliar o eixo GH-IGF-1 e cariotipagem em todas as meninas para pesquisa de Síndrome de Turner e em meninos com alterações

em genitália. O paciente descrito apresenta altura no Z score de -3 e não apresenta outras causas que pudessem justificar a baixa estatura, como: desnutrição, doenças sistêmicas descompensadas, iatrogenias, ambiente familiar hostil, bem como baixa estatura familiar (avaliação da estatura alvo / potencial genético) ou doenças genéticas familiares conhecidas. A ausência de anormalidades genitais tornou desnecessária a avaliação do cariótipo deste paciente. (JORGE, 2008), (PEREIRA, 2009)

Durante muitas décadas o diagnóstico da deficiência de hormônio do crescimento (DGH) foi estabelecido em bases puramente clínicas, considerando-se, principalmente, o grau de retardo de crescimento, a velocidade de crescimento (VC), o quadro clínico característico, as deficiências hormonais associadas, a presença de doença hipotálamo-hipofisária estabelecida e a história familiar. A análise direta da secreção do GH por meio da dosagem basal do hormônio se mostrou ineficaz para o diagnóstico de sua deficiência, em virtude da secreção pulsátil e predominantemente noturna. A análise

indireta da secreção do GH, através da dosagem dos peptídeos IGF-1 (Insulin-like growth factor-I ou Somatomedina-C), IGFBP-3 (proteína ligadora do IGF-1) e a subunidade ácido-lábil (ALS), mostraram-se eficazes por apresentarem concentrações sanguíneas relativamente estáveis em 24 horas e refletirem a secreção do GH. (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2004), (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008), (JORGE, 2008)

Por definição, o teste diagnóstico a ser utilizado no rastreamento da DGH deve ser sensível, ou seja, deve oferecer a possibilidade de incluir todos os verdadeiros portadores do distúrbio em uma população avaliada. Além da alta sensibilidade, deve ser de fácil aplicação, baixo custo e pouco invasivo. Rotineiramente a abordagem laboratorial inicial dos casos de baixa estatura onde se suspeita de uma deficiência ou insensibilidade ao GH é realizada com a dosagem de IGF-1 e IGFBP-3 e radiografia de mão e punho para determinação de idade óssea. A avaliação da idade óssea por meio da radiografia de mão e punho esquerdos é recomendada já que o grau de atraso de idade óssea pode auxiliar a

definir o grupo de doença em que se encaixa o paciente e é usada para calcular a previsão da estatura final. O paciente em questão apresentou dosagem de IGF-1 = 52 (valor de referência para faixa etária 183 a 850 ng/ml), dosagem de IGFBP-3 = 2,4 (valor de referência para faixa etária 3,1 a 9,5 mcg/ml) e radiografia de mão e punho pelo método de Greulich– Pyle revelou idade óssea de 12 anos. (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008), (JORGE, 2008), (PEREIRA, 2009)

Depois de serem realizados os testes de rastreamento, faz-se necessário utilizar testes que confirmem com segurança o diagnóstico da DGH (tabela 1). Em 1999, foi realizada uma pesquisa pelos médicos da Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica que identificou 13 testes de estimulação de secreção de GH em uso. Não há teste ideal, todos apresentam efeitos colaterais (hipoglicemia para o teste de estímulo da insulina e hipotensão associado à sonolência para o teste da clonidina) sendo a avaliação do melhor teste feita de maneira individualizada. (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008), (PEREIRA, 2009)

Principais testes farmacológicos de estímulo utilizados para avaliar a secreção do GH2		
Teste	Descrição	Comentário
Clonidina	Clonidina VO 0,1 a 0,15 mg/m ² de superfície corpórea. Coletas - 30', 0', 60', 90' e 120'	Efeito colateral: sonolência (35%) 23(C) e hipotensão. Bom teste inicial
Hipoglicemia (ITT)	Insulina regular 0,1U/kg de peso EV em "bolo". Coletas nos tempos -30', 0', 15', 30', 45', 60' e 90'. (Dosar além do GH, a glicemia e o cortisol)	Riscos e desconfortos inerentes a hipoglicemia. Contra indicado para pacientes convulsivos. Pode avaliar a reserva de corticotrófos
Arginina	Arginina 0,5 g/kg de peso (máximo de 30 g) infusão EV em 30'. Coletas 0', 30', 45', 60' e 90'	Efeito colateral: náuseas, vômitos (2%)
Glucagon	Glucagon 0,03 mg/kg de peso EV em "bolo" ou IM. Coletas 0', 30', 60', 90', 120', 150' e 180'. (Dosar além do GH, a glicemia e o cortisol)	Efeito colateral: náuseas, vômitos e dor abdominal (15%). Pode avaliar a reserva de corticotrófos
Levodopa	L-dopa VO 125 mg (criança < 15 kg), 250 mg (15-30 kg) ou 500 mg (>30 kg). Coletas 0', 60' e 90'	Efeito colateral: náuseas, vômitos, vertigem e astenia (25%). Altos índices de falsos negativos

Os valores do ponto de corte devem ser específicos para cada tipo de teste. Esses testes podem apresentar resultados falso-positivos, por isso, um segundo teste para confirmar a deficiência de GH tem sido feito. No caso do paciente relatado foram solicitados dois testes confirmatórios: teste da clonidina e teste de estímulo da insulina. O primeiro apresentou valores (pico) de GH abaixo da referência para a idade indicando a deficiência de GH. Posteriormente a GHD foi confirmada pelos valores (picos) de GH abaixo da referência para idade no teste de

estímulo da insulina (ITT). Para se tentar diminuir o índice de falso-positivo o uso de esteróides em altas doses por um curto período de tempo antes do teste de secreção de GH, ao qual se dá o nome de “priming”, pode ser utilizado. Porém não há consenso na sua prática. (PAULA; CZEPIELEWSKI, 2008), (PEREIRA, 2009)

Na avaliação da criança com diagnóstico confirmado de GHD, o exame de RNM da região hipotálamo-hipofisária deve ser realizado para avaliação anatomo-morfológica da região. Uma deficiência hormonal diagnosticada na criança não necessariamente permanecerá como única, isoladamente. Assim, a DGH pode ser a primeira manifestação de um pan-hipopituitarismo e, posteriormente, manifestarem-se as outras deficiências. Portanto, devemos estar atentos para a necessidade de reavaliações diagnósticas. No caso citado a RNM realizada evidenciou presença de hipófise com dimensões reduzidas. Apesar das dimensões glandulares reduzidas, o paciente não apresenta sinais e sintomas que nos façam pensar na deficiência de outros eixos hormonais, apresentando níveis

hormonais (TSH e T4-livre, por exemplo) dentro dos valores de referência. (PEREIRA, 2009), (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2004)

No caso clínico apresentado o diagnóstico feito foi de baixa estatura por deficiência do hormônio GH, sendo a principal vertente de tratamento a reposição do hormônio. Os objetivos do tratamento são vários, abrangendo os aspectos físicos e psicossociais da criança, tais como: atingir boa altura na vida adulta, permitir uma rápida normalização (*catch-up*) do crescimento, atingir pico de massa óssea satisfatório, permitir à criança qualidade de vida satisfatória, permitir que a criança entre na puberdade (induzida ou espontaneamente) com uma altura normal ou atingir uma altura que permita uma puberdade normal. O tratamento deve ser individualizado de acordo com as necessidades de cada criança. A dose inicial recomendada de hGH, ou Somatotropina Recombinante Humana, é de 0,67 mg/m² de superfície corpórea (equivalente a 2 U/m²) ou 33 µg/kg de peso (equivalente a 0,1 U/kg), administrado diariamente por via subcutânea, à noite (3U = 1 mg). A dose

de hGH pode ser aumentada caso não haja compensação (*catch-up*) do crescimento nos primeiros dois anos de tratamento ou em pacientes com baixa estatura mais grave e idade mais avançada. O paciente avaliado apresentou resultados terapêuticos satisfatórios com ganho estatural adequado e elevação da velocidade de crescimento. (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2004)

Outro ponto que merece atenção se relaciona à natureza etiológica da GHD neste paciente. Evidenciou-se a presença da glândula hipófise de dimensões reduzidas, porém sem nenhuma outra alteração estrutural ou hormonal específica. No entanto, o paciente apresentou outro achado expressivo que leva a questionar a associação da GHD como parte de uma manifestação sindrômica. Segundo Oostdijk et al. (2009), existem múltiplas síndromes associadas à baixa estatura e quando se comprova a presença de alterações da estrutura corpórea, no caso apresentado o *situs inversus totalis*, a investigação diagnóstica deve ser focada na presença de síndromes. Existe apenas um relato de caso na literatura da associação entre BE por GHD e *situs*

inversus, porém se apresentando com quadro multissistêmico e com presença de outras características (polidactilia, por exemplo). Portanto, apesar da suspeita etiológica no caso apresentado, necessita-se de investigação diagnóstica adicional do paciente apresentado, podendo a BE estar associada a alguma síndrome pouco conhecida ou de apresentação atípica ou serem duas características que apenas coexistem. (OOSTDIJK et al., 2009)

CONCLUSÃO

O presente caso merece relevância devido a raridade de associação de BE e *situs inversus*, uma vez que existe apenas um caso semelhante relatado na literatura. Apesar da existência de múltiplas síndromes que relacionem baixa estatura e alterações de estrutura corporal, não se sabe se este caso trata-se de uma síndrome pouco conhecida ou apenas da coexistência de duas características, necessitando de aprofundamento da investigação diagnóstica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). Sociedade

- Brasileira de Pediatria. Baixa Estatura por Deficiência do Hormônio de Crescimento: diagnóstico. **Projeto Diretrizes**, São Paulo, p.1-14, 31 ago. 2004.
2. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). Sociedade Brasileira de Pediatria. Baixa Estatura por Deficiência do Hormônio de Crescimento: tratamento. **Projeto Diretrizes**, São Paulo, p.1-8, 31 ago. 2004.
 3. CRUZ, Glaura Nísya De Oliveira; FERNANDES, Mayra Pimenta; SANTOS, Suellen Da Silva. Baixa estatura como apresentação inicial da síndrome de Bartter. **Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 3, p. 132-134, set./dez. 2015.
 4. FERRAN, Karina De; PAIVA, Isla Aguiar. Baixa estatura na adolescência: quando intervir?. **Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 3, p. 38-41, set./dez. 2015.
 5. JORGE, Alexander Augusto De Lima. Investigação de Baixa Estatura: Aspectos Clínicos, Laboratoriais e Moleculares da Insensibilidade ao Hormônio de Crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [S.L], v. 52, n. 5, p. 1056-1065, 2008.
 6. LIMA, Thalita Fonseca. **ABORDAGEM INICIAL DA BAIXA ESTATURA PARA O PEDIATRA GERAL: REVISÃO DE LITERATURA**. 2011. 44 f. Monografia (Especialização) - Curso de Residência Médica em Pediatria, Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, 2011.
 7. OOSTDIJK, W. et al. Diagnostic Approach in Children with Short Stature. **HORMONE RESEARCH**, Leiden, v. 72, p. 206-217, set. 2009.
 8. PAULA, Leila Pedroso De; CZEPIELEWSKI, Mauro A.. Avaliação dos Métodos Diagnósticos para Deficiência de GH (DGH) na Infância: IGFs, IGFBPs, Testes de Liberação, Ritmo de GH e Exames de Imagem. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [S.L], v. 52, n. 5, p. 734-744, 2008.
 9. PEREIRA, Camila Freitas.

**SÉRIE DE TREZE CASOS
PEDIÁTRICOS DE BAIXA
ESTATURA IDIOPÁTICA
EM TRATAMENTO COM
HORMÔNIO DE**

CRESCIMENTO. 2009. 66 f.
Monografia (Especialização) -
Curso de Residência Médica em
Pediatria, Hospital Regional da
Asa Sul, Brasília, 2009.

10. GH RESEARCH SOCIETY.
Consensus Guidelines for the

Diagnosis and Treatment of
Growth Hormone (GH)
Deficiency in Childhood and
Adolescence: : Summary
Statement of the GH Research
Society¹. **The Journal Of
Clinical Endocrinology &
Metabolism**, [s.l.], v. 85, n. 11,
p.3990-3993, nov. 2000. The
Endocrine Society.
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984>.