

Diagnóstico da Deficiência de Hormônio de Crescimento, a Rigor de IGF-1

atualização

RESUMO

O diagnóstico da deficiência de IGF-1 por anormalidade do eixo GH-IGF deve utilizar os parâmetros diagnósticos mais adequados para cada faixa etária e estágio puberal. Propomos o diagnóstico da deficiência de GH (DGH) baseado em uma hierarquia de dados clínicos e laboratoriais. A avaliação clínica e os exames laboratoriais gerais, incluindo função tireoideana, permitem excluir etiologias de deficiência de IGF que não são as intrínsecas ao eixo GH-IGF. Nestas, a dosagem do IGF-1 sérico deve ser o primeiro hormônio a ser dosado nos grupos pré-púberes, púberes e idosos. No grupo de adultos jovens, a dosagem do ALS livre é a mais adequada. As concentrações de IGF-1 podem caracterizar 4 situações: muito reduzido, reduzido, normal e elevado. IGF-1 menor que 35µg/L ou -2 DP da média para a idade cronológica (EDP-IC) permite o diagnóstico de deficiência de IGF-1. Nesta situação, a realização de apenas um teste de secreção de GH é necessária para diferenciar deficiência e resistência ao GH. O teste de geração de IGF-1 ajuda a confirmar o diagnóstico de resistência ao GH. IGF-1 menor que 70µg/L em pré-púberes ou adultos e menor que 170µg/L em indivíduos púberes, ou entre -2 e -1 EDP-IC indicam provável deficiência de IGF-1. A realização de 2 testes de secreção de GH é recomendada; resposta sub-normal em ambos indica DGH. Exame de imagem da região hipotálamo-hipofisária deve ser realizado nos casos de DGH. Resposta normal ao teste de secreção do GH frente à forte suspeita clínica e laboratorial de deficiência de IGF-1 indica a realização de perfil noturno de GH para afastar o diagnóstico de disfunção neurosecretora de GH. IGF-1 maior que -1 DP, mas menor que a média para idade cronológica sugere ausência de deficiência de IGF-1. Concentrações altas de IGF-1 impõem a dosagem das IGF-BPs e consideração da resistência ao IGF-1. Apesar das dificuldades, todo o esforço deve ser feito no sentido de diagnosticar adequadamente as alterações do eixo GH-IGF para instituir a terapia apropriada. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/1: 27-33**)

Descritores: Deficiência de hormônio de crescimento; Hormônio de crescimento; IGF-1

ABSTRACT

Diagnosis of Growth Hormone (IGF-1) Deficiency.

The diagnosis of IGF-1 deficiency due to GH-IGF abnormalities must use the most appropriate parameters for age and pubertal stage. We propose the diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) based in an hierarchy of clinical and laboratory data. Clinical evaluation and general laboratory tests, e.g. thyroid tests, permit to exclude other causes of IGF deficiency that are not intrinsic to the GH-IGF axis. In these, the measurement of serum IGF-1 must be the first step in prepubertal, pubertal and elderly groups of patients whereas free ALS is better among young adults. IGF-1 analysis can reveal 4 different situations: very low, low, normal and high levels. IGF-1 lower than 35µg/L or -2 SD of mean for chronological age (SDS-CA) allows diagnosis of IGF-1 deficiency. In this situation, only 1 test for GH secretion is necessary to differentiate GH deficiency

Carlos E. Martinelli Júnior
Carla R.P. Oliveira
Alan V. de O. Brito
Flavia O. Costa
Paula R.C. Silva
Mariana G. Serpa
Manuel H. Aguiar-Oliveira

Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto, SP (CEMJ) e Serviço de Endocrinologia Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe (CRPO), AVOB, FOC, PRCS, MGS, MHAO), Aracaju, SE.

*Recebido em 08/10/01
Aceito em 10/11/01*

and GH insensitivity. IGF-1 generation test can confirm GH insensitivity. IGF-1 lower than 70µg/L in prepubertal or adult patients and IGF-1 lower than 170µg/L in pubertal subjects, or between -2 and -1 SDS-CA, suggest IGF-1 deficiency. Two tests to assess GH secretion are recommended. Sub-normal GH peak in 2 tests confirm the diagnosis of GHD. These patients should undergo image test in order to search for hypothalamus-pituitary morphological abnormalities. Normal GH peak prompts to nocturnal GH physiological profile in order to run out the possibility of neurosecretory GH dysfunction when there are strong clinical evidences of IGF deficiency and low serum IGF-1 levels. IGF-1 higher than -1 SD but lower than the mean for chronological age suggests no IGF-1 deficiency. High IGF-1 level imposes the IGFBPs determination and consideration of IGF-1 resistance. Although the difficulties, all effort has to be made in order to diagnose properly the abnormalities of GH-IGF axis and install the adequate therapy. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/1: 27-33)

Keywords: Growth hormone deficiency; Growth hormone; IGF-1

A PRIMEIRA DEMONSTRAÇÃO DE QUE A AÇÃO do hormônio de crescimento (GH) sobre o crescimento esquelético seria uma ação indireta mediada por um outro fator (teoria da somatomedina) data de 1957, quando Salmon & Daughaday (1) observaram que a sulfatação da cartilagem era estimulada por soro de animais normais, mas não por soro de animais com hipopituitarismo; e que esta propriedade era recuperada após o tratamento destes animais com hormônio de crescimento, mas não pela simples adição de GH ao meio de cultura. Este fator inicialmente denominado *sulfatation factor activity*, foi posteriormente renomeado somatomedina e finalmente IGF (*Insulin-like Growth Factor*) ou fator de crescimento insulina símile. Assim, o eixo do GH passou a ter uma configuração semelhante à maioria dos demais eixos hormonais, onde um hormônio secretado pela hipófise estimularia a produção periférica de outros hormônios que seriam responsáveis pela sua ação final. As duas formas de IGF, IGF-1 e IGF-2, guardam grande homologia estrutural com a molécula de insulina, o que permite aos IGFs, além de exercerem suas ações via receptores específicos (receptor tipo 1 e tipo 2), ligarem-se também aos receptores de insulina, que apresentam estrutura semelhante ao receptor tipo-1 dos IGFs, ou ainda a receptores híbridos compostos por um hemi-receptor tipo-1 e um hemi-receptor de insulina. Os IGFs são produzidos na maioria dos órgãos e tecidos, sendo o fígado a principal fonte dos IGFs circulantes. Suas ações autócrinas, parácrinas e

endócrinas são observadas na maioria dos tecidos do organismo. Diversos fatores estão envolvidos na regulação da síntese dos IGFs. O GH é um dos principais promotores da produção de IGF-1, cuja síntese é também estimulada pelos hormônios tireoideanos, esteróides sexuais, insulina e influenciada pelo estado nutricional, dentre outros fatores. O IGF-2 é a forma preponderante na circulação, com concentrações cerca de 3-4 vezes superiores à do IGF-1, mas, distintamente do descrito em relação ao IGF-1, suas concentrações são pouco influenciadas pelo GH (2).

Diferentemente da maioria dos hormônios protéicos, os IGFs são encontrados em associação com uma família de seis proteínas transportadoras (*IGF-binding proteins*, IGFBP-1, -2, -3, -4, -5 e -6) que apresentam elevada afinidade pelos IGFs e modulam suas biodisponibilidades e bioatividades. Cada uma destas proteínas apresenta reguladores distintos que envolvem GH, insulina, cortisol, citocinas, nutrição, os próprios IGFs, PTH, etc. O GH é o principal estimulador da síntese da IGFBP-3 e da IGFBP-5, e também estimula a secreção de uma proteína ácido-lábil (ALS), que juntamente com os IGFs e IGFBP-3, principalmente, mas também com IGFs e IGFBP-5, forma um complexo ternário que não atravessa a barreira endotelial e assim se constitui em um verdadeiro reservatório circulante de IGFs. Este complexo, dependente de GH, liga aproximadamente 85-90% dos IGFs circulantes (2,3).

Esta complexa interação do eixo GH-sistema IGF com diversos outros eixos endócrinos e sistemas do organismo faz com que modificações do crescimento sejam manifestações precoce de diversas doenças em indivíduos que ainda não completaram a maturação óssea, e transforma o diagnóstico da deficiência de IGF-1 por alterações do eixo GH-IGF, tanto em crianças e adolescentes quanto em adultos, em um exercício laborioso, artesanal e desafiador, com múltiplos aspectos a serem analisados.

O promissor diagnóstico molecular não substitui o diagnóstico funcional da DGH. Apesar das recentes descrições de mutações no gene do GH (4), nos genes responsáveis pela ativação de fatores de transcrição hipofisários (PIT-1 e PROP-1) (5,6) e no gene do receptor do GHRH (7-10), o painel destas mutações está longe de ser suficientemente informativo. A título de exemplo, as mutações no receptor do GHRH, causas mais frequentes de DIGH de origem genética (11), eram até pouco tempo desconhecidas. A possibilidade de fenótipos parciais em mutações recessivas e fenótipos evidentes em heterozigose composta tornam o diagnóstico bioquímico sempre necessário.

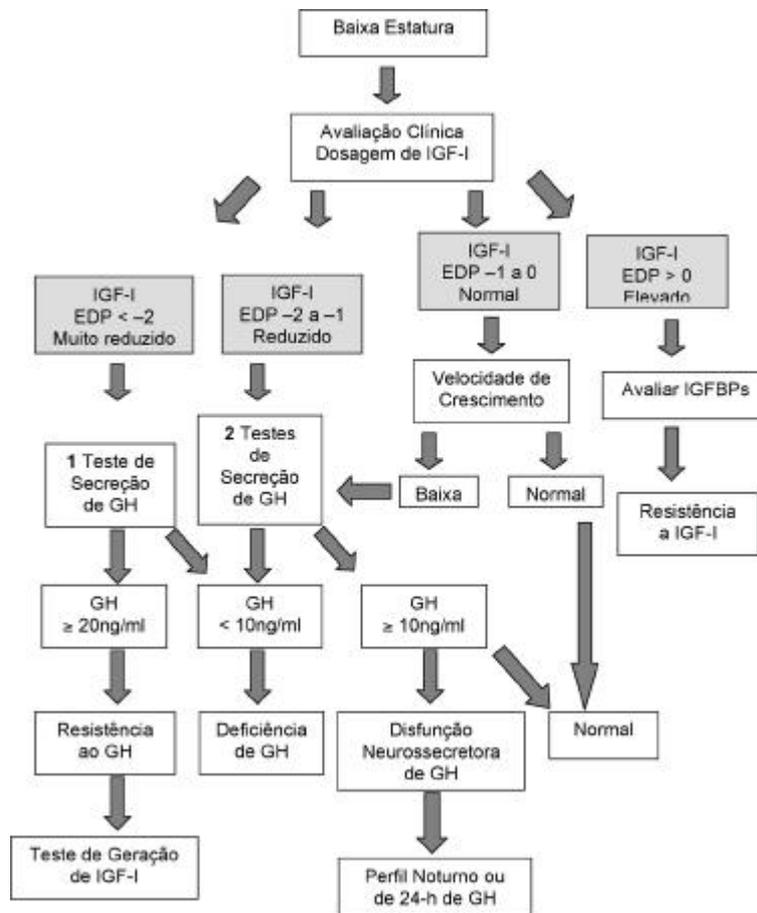


Figura 1. Fluxograma simplificado do diagnóstico da Deficiência de Hormônio de Crescimento. EDP: Escore do Desvio-Padrão cuja distribuição normal tem a média 0 e desvio-padrão 1.

No entanto, é importante utilizar os parâmetros diagnósticos mais adequados em cada faixa etária e estágio puberal (12).

Neste artigo propomos o diagnóstico da deficiência de GH (DGH) baseado em uma hierarquia de dados semiológicos e laboratoriais: avaliação clínica e auxológica, dosagens de componentes do eixo GH-IGFs e testes de estímulo da secreção de GH (13-15).

Avaliação clínica e auxológica

A avaliação clínica deve ser o enfoque inicial da investigação de um indivíduo com suspeita de deficiência de IGF-1 por alterações do eixo GH-IGF. As informações obtidas a partir de uma anamnese criteriosa e de um exame físico detalhado constituirão um arsenal extremamente importante na avaliação do paciente, podendo ser mais ou menos rico em dados positivos dependendo da idade do paciente, sendo que alguns achados clínicos podem indicar o diagnóstico de deficiência de

IGF-1 por alteração do eixo GH-IGF: 1) no neonato: hipoglicemia, icterícia prolongada, micro-pênis ou trauma de parto; 2) irradiação craniana; 3) trauma de crânio ou infecção do sistema nervoso central; 4) consanguinidade ou história familiar; 5) e anormalidades craniofaciais. Além da baixa estatura, a deficiência de GH leva a diminuição da massa magra e aumento relativo de gordura de predomínio central já em crianças (16). Facies característico “de boneca” ou “de querubim” e voz de timbre alto e aguda são encontrados nas formas mais severas. Em muitos casos a baixa estatura é o único sinal clínico. Os achados clínicos que frequentemente indicam a investigação são (14):

1. baixa estatura severa, definida como menor que -3 DP abaixo da média populacional;
2. estatura menor que -1,5 DP abaixo da estatura alvo familiar;
3. estatura menor que -2 DP abaixo da média populacional e velocidade de crescimento

menor que -1 DP para a idade cronológica no último ano, ou um decréscimo no DP para a altura de mais de 0,5 em um ano para crianças com mais de 2 anos;

4. velocidade de crescimento menor que -2 DP para a idade cronológica no último ano ou menor que -1,5 DP por mais de 2 anos, mesmo na ausência de baixa estatura;
5. sinais indicativos de uma lesão intracraniana;
6. sinais indicativos de deficiência hipofisária múltipla;
7. sintomas e sinais neonatais de DGH.

Avaliação Laboratorial

Medida dos IGFs, IGFBPs e Complexo Ternário
No momento, existem ensaios disponíveis para determinação das concentrações séricas dos diversos componentes do sistema GH-IGF. O clínico, usando qualquer ensaio, deve ser consciente de sua metodologia, suas limitações e sua performance no diagnóstico de DGH. Para o IGF-1 e IGFBP-3, valores de referência padronizados para idade e sexo são mandatórios. Valores abaixo de -2 DP para o IGF-1 e/ou IGFBP-3 sugerem fortemente uma anormalidade no eixo GH quando excluídas outras causas de deficiência de IGF. Entretanto, valores normais não afastam completamente o diagnóstico de DGH, uma vez que concentrações de IGF-1 e IGFBP-3 dentro da normalidade podem ser encontradas na DGH (14).

O espectro da deficiência do hormônio de crescimento (DGH) compreende um conjunto de situações desde as formas severas genéticas de DGH até quadros comuns de retardo puberal, onde a secreção de GH está diminuída pelo retardo na produção dos esteróides sexuais. A dificuldade diagnóstica na avaliação da secreção de GH, classicamente realizada mediante testes de estímulos farmacológicos, suscitou sugestões de que seria impossível diagnosticar-se corretamente a deficiência de GH. Tal conduta desestimulou a análise laboratorial da DGH a ponto de, na Austrália, o programa nacional de

suplementação de GH dispensá-la (14). No presente trabalho a ênfase será oposta, ou seja, o uso adequado da análise bioquímica da secreção de GH deverá confirmar o diagnóstico da DGH e orientar a terapêutica racional com GH. Para esta finalidade os dados oriundos de uma população homogênea com uma forma isolada e severa de DGH devido à mutação IVS1 +1 G→A no receptor do GHRH, os "Anões de Itabaianinha" (10,12) mostram-se de grande valor. Embora as mutações no receptor do GHRH sejam causas genéticas freqüentes de DGH, a severidade da mesma não é a encontrada na maior parte dos pacientes que procuram os consultórios dos endocrinologistas. O nosso objetivo ao estudar a referida população foi estabelecer o poder diagnóstico dos componentes do eixo GH-IGFs em uma situação de inequívoca e isolada DGH para a utilização na prática clínica onde, muitas vezes, este diagnóstico é difícil. Neste sentido, foi analisado o poder diagnóstico dos seguintes parâmetros: IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, ALS total, IGF-1 no complexo ternário (IGF-1 CT), IGF-2 no complexo ternário (IGF-2 CT), complexo ternário (CT) e ALS livre, na separação entre indivíduos com DGH e controles. Para se estabelecer o poder diagnóstico de cada parâmetro, o valor mínimo observado no grupo controle foi dividido pelo valor máximo encontrado no grupo com DGH. Os valores obtidos (12) encontram-se listados na tabela 1. Os três parâmetros que fornecem a melhor separação entre indivíduos com GHD e controles estão em negrito, e os números em parênteses indicam o *ranking*.

Observa-se que a dosagem de IGF-1 apresenta um poder de separação máximo nos grupos pré-púberes, púberes (virtualmente igual ao IGF-1 no complexo ternário) e idosos (> 50 anos). No grupo de adultos jovens, a dosagem de IGF-1 não se posiciona entre os 3 primeiros parâmetros. Neste grupo, a dosagem do ALS livre tem maior poder diagnóstico, sendo a mais adequada. A dosagem do IGFBP-3 não se situou entre os três melhores parâmetros em nenhum grupo. Desta forma não a recomendamos na avaliação inicial da DGH.

Tabela 1. Quantificação do valor de separação entre indivíduos com deficiência de GH, devido à mutação no receptor de GHRH, e controles normais.

PARÂMETRO	PRÉ-PÚBERES	PÚBERES	ADULTOS JOVENS	IDOSOS
IGF-1	8,0 (2)	12,0 (2)	3,5	17,4 (3)
IGF-2	2,0	2,4	1,5	1,7
IGFBP-3	2,5	3,6	5,1	3,7
ALS TOTAL	2,9	4,8 (3)	11,9 (2)	12,8
IGF-1 CT	8,4 (1)	12,3 (1)	5,2 (3)	46,3 (1)
IGF-2 CT	2,5	3,1	3,0	4,3
CT	3,4 (3)	4,5	3,3	5,8
ALS LIVRE	2,6	4,7	35,7 (1)	19,3 (2)

Adultos jovens: entre 20 e 50 anos de idade

Idosos: maior que 50 anos de idade

Fonte: Aguiar-Oliveira et al, *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4118-26.

O Diagnóstico

A primeira questão a ser endereçada é exatamente se existe ou não deficiência absoluta ou relativa de IGF-1. Assim, o exame laboratorial inicial a ser solicitado frente à suspeita clínica de deficiência de IGF-1 por alteração do eixo GH-IGF deve ser a determinação sérica do IGF-1. Os dados da anamnese, exame físico e exames laboratoriais gerais (incluindo função tireoideana) permitem excluir outras etiologias de deficiência de IGF que não as intrínsecas do eixo GH-IGF. A ocasião mais adequada para a avaliação da concentração de IGF-1 é após os 4 anos de idade, devido a grande variabilidade dos níveis de IGF-1 nos primeiros anos de vida. Nesta idade o GH já é o principal regulador da secreção do IGF-1 e é também, a partir desta faixa etária que, em geral, a baixa estatura se torna mais perceptível.

As concentrações de IGF-1 podem caracterizar 4 situações: IGF-1 muito reduzido, reduzido, normal e elevado, cada qual sinalizando etiologias e linhas de investigação diferentes. Tendo por base dados obtidos de aproximadamente 200 indivíduos, utilizando a dosagem de IGF-1 através do método imunofluorimétrico com dupla extração com etanol e ácido clorídrico (DSL 5600, *Diagnostic Systems Laboratories Inc.*, Webster, TX) e sensibilidade de 0,8ng/ml (12,17,18), as seguintes linhas de investigação diagnósticas podem ser propostas:

IGF-1 muito reduzido: Concentrações de IGF-1 menores que 35µg/L ou menor que -2 DP da média para a idade cronológica permite o diagnóstico de Deficiência de IGF-1. A realização de apenas 1 teste de estímulo farmacológico para avaliar a secreção de GH teria a finalidade de esclarecer se a deficiência de IGF-1 seria secundária à DGH ou à resistência ao GH. Se houver suspeita de resistência ao GH, a realização do teste de geração de IGF-1 estaria indicada para confirmar o diagnóstico. Caso DGH seja diagnosticada deve-se prosseguir com exames de imagem, preferencialmente Ressonância Nuclear Magnética, na tentativa de identificar alterações em região hipotálamo-hipofisária. Os achados de síndrome de interrupção da haste hipofisária: haste hipoplásica seccionada, neuro-hipófise ectópica, hipoplasia da pituitária indicam lesão embriológica precoce geralmente associada a déficit de múltiplos hormônios hipofisários. A hipoplasia isolada da pituitária indica lesão embriológica ulterior e está frequentemente associada a deficiência isolada de GH, especialmente às mutações no receptor do GHRH.

IGF-1 reduzido: Concentrações de IGF-1 menores que 70µg/L em indivíduos pré-púberes ou adultos e menores que 170µg/L em indivíduos

púberes, ou entre -2 e -1 DP da média para idade cronológica indicam provável deficiência de IGF-1 e a realização de 2 testes de estímulo farmacológico para avaliar a secreção de GH. Resposta sub-normal nos 2 testes indicaria DGH. A presença de resposta normal ao teste de secreção do GH frente a forte suspeita clínica de deficiência de IGF-1 e concentrações reduzidas ou muito reduzidas de IGF-1 indicaria a realização de perfil noturno de GH, com coletas de sangue a cada 20 minutos durante 12 horas noturnas, para afastar disfunção neurosecretora de GH, situação mais frequentemente observada após irradiação craniana pós tumores do sistema nervoso central ou leucemia.

IGF-1 normal, mas abaixo da média: Concentrações de IGF-1 maiores que -1 DP da média, mas menores que a média para idade cronológica indicam provável ausência de deficiência de IGF-1. Pode-se acompanhar clinicamente o crescimento do paciente e, caso o mesmo mantenha velocidade de crescimento reduzida ou apresente clínica sugestiva de hipopituitarismo, déficit ou resistência ao GH, proceder investigação como nos indivíduos com IGF-1 baixa.

IGF-1 normal acima da média ou elevado: Frente a concentrações de IGF-1 maiores ou iguais à média para idade cronológica deve-se reavaliar a clínica do paciente e, se fortemente sugestiva de deficiência absoluta ou relativa de IGFs, prosseguir com dosagem de IGF-BPs (todas) para afastar alterações primárias de IGF-BPs, e considerar a possibilidade de resistência ao IGF-1.

Testes de estímulo da secreção de GH

Vários agentes podem ser utilizados para promover a secreção de GH após jejum noturno em protocolos padronizados. O teste da hipoglicemia insulínica (ITT) é considerado o padrão ouro. Os testes da clonidina, do glucagon, do propranolol e do L-Dopa poderão ser realizados quando o ITT estiver contra-indicado ou quando um segundo teste for necessário. A arginina, outro estimulador da secreção de GH, é de difícil obtenção em nosso meio, e o uso dos peptídeos GHRP está, em geral, restrito a pesquisas (19). Os testes de estímulo para secreção de GH podem ser precedidos, em crianças pré-púberes, da administração de esteróides sexuais (*priming* com estrógeno ou testosterona) em 3 a 5 dias, com o objetivo de aumentar a sensibilidade hipofisária e assim diminuir as falsas respostas sub-normais, frequentes no período peripuberal.

Os testes de estímulo devem ser monitorizados cuidadosamente por uma equipe experiente. Os valores de referência para estes testes podem variar de acordo com o imuno-ensaio utilizado e com a faixa etária

do paciente. Para melhorar a padronização dos imunoenaios de GH, é recomendado que a preparação de referência do GH seja o GH recombinante humano 22Kda (hGH 88/624, com a potência de 3U = 1mg). Picos de GH menores que 10mg/L em crianças com características clínicas de DGH têm sido considerados como resposta subnormal e, portanto, indicativa de DGH (14,20). Em adultos, picos menores que 3µg/L após hipoglicemia são indicativos de DGH (20,21). Entretanto, o advento de imuno-ensaios mais sensíveis e principalmente os diferentes anticorpos monoclonais utilizados pode exigir, em alguns casos, a revisão destes valores de corte.

A secreção de GH exibe um espectro contínuo que varia da DGH severa à secreção normal, do déficit isolado ao associado a deficiências hipofisárias múltiplas. As alterações na secreção do GH podem ser decorrentes de causas adquiridas ou congênitas. Estas podem ser genéticas, familiares ou esporádicas. Os testes farmacológicos nem sempre refletem este espectro de secreção. Realizando-se inicialmente a dosagem do IGF-1, um menor número de crianças seria submetido aos testes de estímulo, evitando resultados falso-positivos com os testes de secreção.

CONCLUSÃO

O diagnóstico da deficiência de GH é secundário ao diagnóstico da deficiência de IGF-1, que deve constar de avaliação clínico-auxológica e da exclusão de outros fatores que o diminuem como o hipotireoidismo, desnutrição e doenças sistêmicas. A dosagem do IGF-1 nos adultos jovens (entre 20 e 50 anos) não tem o mesmo poder diagnóstico que nas crianças, adolescentes e idosos. Entretanto, pode ser utilizada quando da impossibilidade de se realizar a determinação das concentrações do ALS. Valores <35µg/L ou menores que 2 desvios padrões abaixo da média são diagnósticos de deficiência de IGF. Um único teste de estímulo define DGH ou resistência ao GH. Valores abaixo de <70µg/L em indivíduos pré-púberes e adultos ou <170µg/L em indivíduos púberes ou ainda menores que 1 desvio padrão abaixo da média são altamente sugestivos de deficiência de IGF. Neste caso, dois testes de secreção de GH com respostas sub-normais estabelecem o diagnóstico de DGH.

Apesar de todas as dificuldades em identificar as alterações do eixo GH-IGF, deve-se ressaltar que o uso de GH ou IGF-1 para o tratamento de indivíduos com baixa estatura não pode ser indiscriminado mas, sim, restrito a situações específicas nas quais realmente

exista deficiência relativa ou absoluta destes hormônios. Todo o esforço deve ser mobilizado no sentido de melhor diagnosticar as alterações do eixo GH-sistema IGF de forma a se instituir, quando necessária, a terapêutica mais adequada.

REFERÊNCIAS

1. Salmon WD Jr, Daughday WH. A hormonally controlled serum factor, which stimulates sulfate incorporation by cartilage *in vitro*. **J Lab Clin Med** 1957;49:825-36.
2. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocr Rev** 1995;16:3-34.
3. Twigg SM, Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid-labile subunit. **J Biol Chem** 1998;273:6074-9.
4. Phillips JA III, Hjelte BL, Seeburg PH, et al. Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. **Proc Natl Acad Sci USA** 1981;78:6372-5.
5. Pfaffle RW, DiMattia GE, Parks JS, et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. **Science** 1992;257:1118-21.
6. Pfaffle RW, Kim C, Blandenstein O, Kentrup H. GH transcription factors. **J Clin Pediatric Endocrinol Metab** 1999;12:311-7.
7. Wajnrach MP, et al. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. **Nat Genet** 1996;12:88-90.
8. Netchine I, et al. Extensive phenotypic analysis of a family with growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:432-6.
9. Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, et al. Phenotype and genetic analyses of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: dwarfism of Sindh. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:4065-74.
10. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:917-23.
11. Salvatori R, Fan X, Phillips III JA, et al. Three new mutation in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in the familial isolated GH deficiency type IB. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:273-9.
12. Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, Barreto ESA, et al. Effect of growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:4118-26.
13. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1532-40.

-
14. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
 15. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: What have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4307-16.
 16. Barretto EFA, Gill MS, Freitas MES, et al. Serum leptin and body composition in children with familial gh deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone- releasing hormone (GHRH) receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;51:559-64.
 17. Souza AHO, Pereira RMC, Costa FO et al. Heterozigose para a mutação IVS1+1, G-A no gene do receptor de GHRH em Itabaianinha-SE produz déficit estatural com redução de IGF-1. **24º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro. Nov/2000.
 18. Silva K, Oliveira CRP, Aguiar-Oliveira MH et al. Triagem para deficiência de GH em uma população com uma mutação conhecida em Itabaianinha-SE. **24º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro. Nov/2000.
 19. Gondo RG, Aguiar-Oliveira MH, Hayshida CY, et al. Growth hormone-releasing peptide-2 stimulates GH secretion in GH-deficient patients with mutated GH-releasing hormone receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3279-83.
 20. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999;341:1206-16.
 21. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.

Endereço para correspondência:

Manuel H. Aguiar-Oliveira
Serviço de Endocrinologia, Hospital Universitário
Universidade Federal de Sergipe
Rua Cláudio Batista s/nº
49.060-100 Aracaju, Sergipe
Fax: (079) 214-2491
e.mail: herminio@ufs.br