

Deficiência de Hormônio do Crescimento, Hipotireoidismo e Cromossomo 18 em Anel — Relato de Caso

apresentação de caso

RESUMO

Introdução: A associação de síndrome do cromossomo 18 em anel com deficiência de hormônio de crescimento (DGH) é muito rara, com apenas dois relatos na literatura. **Relato do caso:** Paciente feminina, negra, 1 ano de idade, encaminhada para investigação de crises de hipoglicemia desde os 6 meses, acompanhadas de crise convulsiva. Apresentava atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e erro alimentar. Ao exame físico, criança desnutrida (escores z peso/idade de -6,95 e estatura/idade de -5,05), fenda palatina, prega epicântica e hipotonia generalizada. O diagnóstico de DGH foi feito em vigência de hipoglicemia e iniciado o tratamento com somatropina 0,1 U/kg aos 16 meses de idade. A RM do crânio evidenciou neuro-hipófise ectópica. O hipotireoidismo foi diagnosticado com 1 ano e 7 meses, sendo adicionada levotiroxina ao tratamento. O cariótipo 46XX r(18) (p11,2 – q,23), estabeleceu o diagnóstico de síndrome do cromossomo 18 em anel. Está em uso de GH há 3 anos, os episódios de hipoglicemia com crise convulsiva desapareceram mas não houve melhora da velocidade de crescimento. **Discussão:** Não foram encontrados na literatura relatos da associação de DGH, hipotireoidismo e cromossomo 18 em anel. Crianças com cromossomo 18 em anel merecem investigação para DGH. A reposição com GH não melhorou o crescimento da nossa paciente. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50/5:951-956)

Descritores: Deficiência de hormônio de crescimento; DGH; Cromossomo 18; Cromossomo 18 em anel

ABSTRACT

Growth Hormone Deficiency, Hypothyroidism and Ring Chromosome 18 — Case Report.

Introduction: The association of 18-ring chromosome syndrome and growth hormone deficiency (GHD) is extremely rare, with only two reports in the literature. **Case report:** A one year-old, non-white female was referred due to hypoglycemic seizures. She had developmental delay and poor nutrition. Her physical examination was significant for a weight Z score of -6.95, height Z score of -5.05, cleft palate, epicanthic folds and generalized hypotony. Karyotype was 46XX r(18) (p11,2 – q,23) — 18 ring chromosome syndrome, the MRI showed an ectopic neurohypophysis. The diagnosis GHD was made due to low GH levels during spontaneous severe hypoglycemia at the age of 16 months. She was started on hGH 0.1 U/kg/day. Three months later, TSH deficiency was diagnosed and L-thyroxin therapy was started. During hGH replacement the hypoglycemic events stopped but after 3 years of hGH therapy, she did not improve growth velocity. **Discussion:** We were unable to find any report of GHD and hypothyroidism associated with the 18-ring chromosome syndrome. Children with 18-ring chromosome should undergo investigation of GHD. In our child with 18-ring syndrome the hGH therapy did not improve growth velocity. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50/5:951-956)

Keywords: Growth hormone deficiency; GHD; 18 chromosome; 18-ring chromosome

*Juliana V. Thomas
Daniela F.C. Mezzasalma
Andreza M. Teixeira
Ludmila N.R. Campos
Jorge Luiz Luescher
Izabel C.R. Beserra
Marilia M. Guimarães*

*Serviço de Endocrinologia
Pediátrica, Instituto de
Puericultura e Pediatria
Martagão Gesteira (IPPMG),
Universidade Federal do
Rio de Janeiro (UFRJ),
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 28/01/05
Revisado em 24/02/06
Aceito em 22/06/06*

INDIVÍDUOS COM CARIÓTIPO de cromossomo 18 em Anel são caracterizados por baixa estatura, obesidade, microcefalia, retardo mental, micropênis e criptorquidia nos meninos, pregas epicânticas, micrognatia e mãos pequenas com dedos finos (1). Na literatura foram referidos 80 casos de cromossomo 18 em anel (3). A associação com a deficiência de hormônio do crescimento (GH) é relatada em 2 casos, sendo um deles com hipogonadismo hipogonadotrófico associado (1,2). Dois outros casos apresentam disfunção neurosecretória de GH, sendo um com diabetes mellitus tipo 1 (3,4). Descrevemos um caso de deficiência de GH e hipotireoidismo secundário em uma menina com cromossomo 18 em anel, assim como sua resposta ao tratamento com GH. Os resumos dos casos descritos e o atual podem ser vistos na tabela 1.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 1 ano de idade, cor negra. Nasceu de parto cesáreo prematuro com 35 semanas e 5 dias, devido a ocorrência de doença hipertensiva específica da gestação. Peso de 2.420 g, comprimento de 47 cm, perímetro cefálico de 33 cm, adequado para a idade gestacional, Apgar 7/8. Após o nascimento, permaneceu internada por 32 dias. Recebeu oxigenoterapia por 6 dias através de *hood* e apresentou sepse por *Staphylococcus aureus*. A partir dos 6 meses de idade começou a apresentar crises convulsivas, com freqüente procura aos serviços de emergência, onde era feito o diagnóstico de hipoglicemia. Com 1 ano foi encaminhada ao Serviço de Endocrinologia do IPPMG, pelos episódios de hipoglicemia, por ser pequena e apresentar baixo peso. Não fazia uso de medicações. Cartão vacinal em dia. Teste do pezinho normal: negativo para hipotireoidismo e fenilcetonúria. Apresentava atraso importante do desenvolvimento neuropsicomotor: seguia com o olhar, sustentou o pescoço com 6 meses, não sentava, nem falava palavra alguma. Foi desmamada aos 2 meses e sua alimentação consistia de uma dieta hipoprotéica à base de carboidratos. Nega consanguinidade ou caso parecido na família.

Ao exame físico encontramos peso de 4.720 g (escore z peso/idade de -6,95), comprimento de 60 cm (escore z da estatura/idade de -5,05) e perímetro cefálico de 39,5 cm (< p3); fâcies sindrômica, com fenda palatina, implantação mais baixa das orelhas, estrabismo, e prega epicântica; ausculta cardíaca com sopro sistólico em foco mitral 2+/6+, ausculta pulmonar com estertores crepitantes em base de hemitórax esquerdo, palpação abdominal sem anormalidades e hipotonia generalizada (figuras 1 e 2). Foi realizada extensa investigação juntamente com outras especialidades, que evidenciou inúmeras malformações: pela Pneumologia foram diagnosticados enfisema lobar congênito à esquerda e anomalia estrutural de brônquio do lobo superior direito através de tomografia e radiografia de tórax; pela Gastroenterologia foram diagnosticados refluxo gastro-esofágico leve e distúrbio da deglutição através de seriografia; pela Cardiologia foi diagnosticado prolapso de válvula mitral sem repercussões hemodinâmicas, através de ecocardiograma. Apresentava tomografia de crânio e eletroencefalograma normais. Investigação para erros inatos do metabolismo incluindo defeitos de oxidação de ácidos graxos, galactosemia, glicogenoses, alterações do metabolismo dos aminoácidos e intolerância hereditária a frutose negativa. Doenças crônicas que justificassem o quadro de *failure to thrive* foram descartadas, apresentava anemia carencial (Hb 10,7 g/dl). Em estudo de imagem por Ressonância Nuclear Magnética encontramos neuro-hipófise ectópica. Foi solicitado um cariótipo, o estudo citogenético foi feito com leucócitos de sangue periférico e mostrou 46XX r(18) (p11,2 - q.23) — cromossomo 18 em anel (figura 3). A criança foi então internada para investigação, submetida a jejum prolongado e, em vigência de hipoglicemia clínica (glicemia de 25 mg/dl), foram dosados GH, cortisol, T4 livre e insulina, e os valores encontrados estão demonstrados na tabela 2. As dosagens de IGF-1 e de IGFBP-3 foram feitas concomitantemente e também se encontram na tabela 2. Não observamos, portanto, resposta do GH ao estímulo hipoglicêmico (GH= 0,75 mg/ml com glicemia de 25 mg/dl). Foi feito então o diagnósti-

Tabela 1. Resumo dos casos descritos na literatura de cromossomo 18 em anel e deficiência de GH.

| | Deficiência de GH | Disf. neurosecretória de GH | Outras deficiências |
|------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------|
| Abusrewill e cols. (1) | SIM | NÃO | Deficiência de GnRH |
| Meloni e cols. (2) | SIM | NÃO | — |
| Aritaki e cols. (3) | NÃO | SIM | — |
| Yasuda e cols. (4) | NÃO | SIM | Diabetes tipo 1 |
| Caso IPPMG | SIM | NÃO | Deficiência de TSH |



Figura 1. Paciente aos 3 anos.



Figura 2. Paciente aos 3 anos, perfil.



Figura 3. Cariótipo 46XX r(18) (p11,2 - q.23) — cromossomo 18 em anel.

co de deficiência de GH e iniciado imediatamente o tratamento com somatropina 0,1 U/kg aos 16 meses de idade. Os episódios de hipoglicemia com crise convulsiva desapareceram com a medicação logo no primeiro mês de tratamento. Três meses após foram dosados TSH e T4 livre, cujos valores encontrados foram 6,1 mUI/dL (normal 0,3 a 5,5 mUI/dL) e 0,5µg/dL (normal 0,7 a 2µg/dL) respectivamente, sendo diagnosticado hipotireoidismo e adicionada levotiroxina na dose de 4,5 mcg/Kg/dia ao tratamento. A paciente está em uso de GH há 3 anos.

Durante os primeiros 15 meses de tratamento, ocorreram períodos de descontinuidade da medicação (que não ultrapassaram 27 dias). Durante tais períodos, a criança reapresentou hipoglicemias com crises convulsivas (4 episódios). Não foi observada uma boa resposta em relação ao crescimento com o tratamento, no que se refere ao crescimento: a velocidade de crescimento no 1º ano foi de 9,4 cm/ano; 2º ano 6,3 cm/ano e 5,6 cm/ano no 3º ano (figuras 4 e 5). A paciente atualmente se encontra com um escore de -4,3 para estatura.

Tabela 2 - Dosagens hormonais em vigência de hipoglicemia*.

| | | |
|-------------------|------|-----------------|
| GH (mg/ml) | 0,75 | (VR: > 10) |
| Cortisol (mcg/dl) | 19,2 | (VR: > 10) |
| T4 livre (µg/dL) | 1,2 | (VR: 0,7 a 2) |
| Insulina (pmol/l) | 6,5 | (VR: 5 a 25) |
| IGF-1 (ng/ml) | 23 | (VR: 10 a 130) |
| IGFBP-3 (mg/dl) | 3,05 | (VR: 2,47 a 10) |

* Glicemia de 25 mg/dl

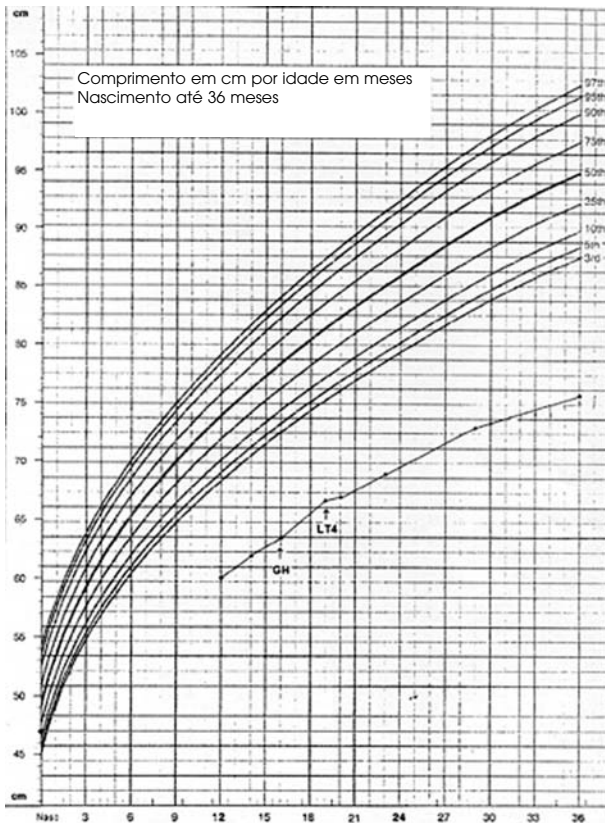


Figura 4. Gráfico de crescimento, estatura para idade até 36 meses.

Observamos que não houve melhora do crescimento após o uso do GH nem após a introdução da levotiroxina.

DISCUSSÃO

Crianças com baixa estatura e velocidade de crescimento não condizente com a sua faixa etária são frequentemente submetidas a extensa investigação, onde doenças sistêmicas e endócrinas são lembradas. Uma exceção ocorre em crianças com síndromes genéticas associadas a retardo mental. Padrão de crescimento anormal é uma característica comum encontrada em muitas síndromes genéticas cujo mecanismo não é claramente elucidado. Historicamente a baixa estatura dessas crianças é considerada como multifatorial, rela-

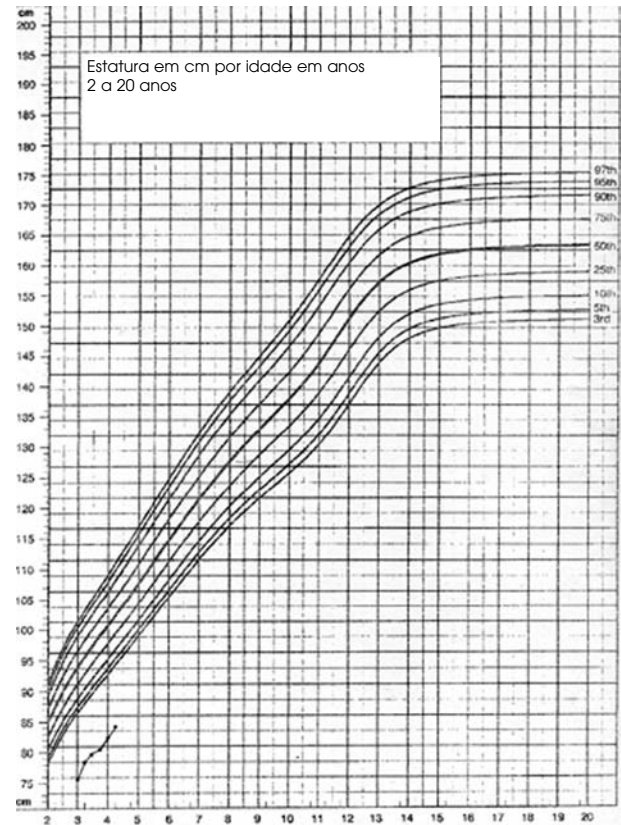


Figura 5. Gráfico de crescimento estatura para idade até 4 anos.

cionada aos efeitos celulares intrínsecos de anomalias genéticas e crescimento intrauterino retardado (5,6). É provável que o crescimento deficiente nas síndromes genéticas seja um produto final dos fatores acima com produção diminuída e/ou resposta tissular diminuída à ação GH ou da IGF-I (5-7). Na medida em que o conhecimento avança observamos que o mecanismo que leva à baixa estatura é único para cada situação clínica, já havendo indicações formais do uso terapêutico do GH, com bons resultados, em síndromes genéticas (Turner e Prader-Willi), para os pequenos para idade gestacional (PIG) e para doenças crônicas como

a insuficiência renal (8). Embora noutras síndromes, como a Síndrome de Down, e em certas doenças crônicas não se consegue mostrar benefício com o uso de GH (7,9,10). O relato prévio de deficiência de GH na síndrome do cromossomo 18 (1,2) em anel nos impõe a investigação deste eixo nessas crianças, assim como reforça a importância da mesma investigação em todas as crianças com outras síndromes genéticas com baixa estatura (5,6).

De acordo com a literatura, a frequência com que ocorrem hipoglicemias (com ou sem crise convulsiva) em deficiências hormonais, sejam isoladas ou combinadas, alcança 11 a 27% (11).

Os defeitos de linha média, diagnosticados ao exame físico como a fenda palatina, reforçam o nosso grau de suspeição quanto à presença de defeitos hipofisários em lactentes com hipoglicemia, como ocorreu no presente caso, assim como a presença de neurohipófise ectópica à ressonância é altamente sugestiva da possibilidade de coexistência de deficiências das trofinas hipofisárias (12). Nos casos relatados anteriormente (1-4), os exames de imagem de crânio eram normais.

O tratamento com GH promoveu o desaparecimento das crises convulsivas, mas não melhorou o crescimento de nossa paciente, que mantém baixa velocidade de crescimento para a faixa etária provavelmente pelas características multifatoriais do crescimento nesses pacientes com síndromes, diferindo do relatado nos outros casos, que apresentaram boa resposta ao tratamento (1,2). Devemos, portanto, ressaltar que aqueles pacientes apresentavam outras características clínicas, o que pode justificar tal diferença. Nossa paciente é extremamente desnutrida (diferindo da descrição da síndrome que inclui crianças obesas), proveniente de família de baixo padrão sócio-cultural, sofreu com doença materna durante a gestação (hipertensão), nasceu prematuramente e sofreu leve asfixia perinatal. O agravamento da desnutrição provavelmente dificulta a geração dos fatores de crescimento IGF-1 e IGFBP-3 (13). Esses fatores não podem ser desconsiderados quanto à não resposta ao GH, apesar de serem relatados os benefícios com o uso de GH em crianças com ausência de recuperação pós-natal do crescimento (8). Abusrewill e cols. (1) observaram um incremento na velocidade de crescimento de 6 cm (de 4,8 para 10,8 cm/ano) no 1º ano de uso do hormônio de crescimento, cujo início ocorreu aos 12 anos de idade cronológica, em uma criança com hipogonadismo hipogonadotrófico associado, e obesa. Meloni e cols. (2) relatam um aumento de velocidade de crescimen-

to de 6,0 para 11,0 cm/ano também somente durante o 1º ano de tratamento com GH, iniciado aos 3 anos de idade cronológica. A introdução de levotiroxina para tratamento do hipotireoidismo não alterou a velocidade de crescimento de nossa paciente. Mesmo em crianças com função tireoidiana normal é recomendado, após a introdução do tratamento com GH, a avaliação da função tireoidiana, pois têm sido descritos casos de hipotireoidismo após o início do GH (14). Esse fato ocorreu com nossa paciente, e a introdução da levotiroxina não contribuiu para melhorar seu crescimento. Nossa paciente não apresentava deficiência do eixo adreno-corticotrófico, o que também não foi relatado nos casos anteriores. Quanto ao eixo gonadotrófico, em face da idade da criança este ainda não tem condições de ser avaliado.

REFERÊNCIAS

1. Abusrewill SS, McDermott A, Savage DC. Growth hormone, suspected gonadotrophin deficiency, and ring 18 chromosome. **Arch Dis Child** 1988;63:1090-1.
2. Meloni A, Boccone L, Angius L, Locher S, Falchi AM, Cao A. Hypothalamic growth hormone deficiency in a patient with ring chromosome 18. **Eur J Pediatr** 1994;153:110-2.
3. Aritaki S, Takagi A, Someya H, Jun L. Growth hormone neurosecretory dysfunction associated with ring chromosome 18. **Acta Paediatr Jpn** 1996;38:544-8.
4. Yasuda T, Aso K, Ariyoshi M. A case of ring chromosome 18 suggestive of the presence of growth hormone neurosecretory dysfunction accompanied by insulin-dependent diabetes mellitus. **Shonika Rinsho** 1992;45:2436-40.
5. Schaub RL, Cody JD, Hale DE. Growth disorders in the chromosome 18 syndromes. **Highlights** 2001;9:3-5.
6. Hale DE, Cody JD, Baillargeon J, Schaub RL, Danney MM, Leach RJ. The spectrum of growth abnormalities in children with 18q deletions. **J Clin Endocrinol Metabol** 2000;85:4450-4.
7. Ranke MB. Current experience with growth hormone in short children with various syndromic conditions. **Highlights** 2001;9:16-21.
8. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: The Lawson Wilkins Pediatrics Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. **J Pediatr** 2003;143:415-21.
9. Annerén G, Tuvemo T, Carlsson-Skwirut C, Lonnerholm T, Bang P, Sara VR, et al. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development. **Arch Dis Child** 1999;80:334-8.
10. Castells S, Torrado C, Bastian W, Wisniewski KE. Growth hormone deficiency in Down's syndrome children. **J Intell Disability Res** 1992;36:29-43.

11. Setian N. Hipoglicemia na infância e adolescência. In: Setian N. **Endocrinologia pediátrica – Aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente**. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, **2002**. pp. 181-9.
12. Mészáros F, Vergesslich K, Riedl S, Häusler G, Frisch H. Posterior pituitary ectopy in children with idiopathic growth hormone deficiency. **J Pediatr Endocrinol Metab** **2000**;13:629-35.
13. Zamboni G, Dufflot D, Antoniazzi F, Valentini R, Gendrel D, Tato L. Growth hormone-binding proteins and insulin-like growth factor-binding proteins in protein-energy malnutrition, before and after nutritional rehabilitation. **Pediatr Res** **1996**;39:410-4.
14. Giavoli C, Porretti S, Ferrante E, Cappiello V, Ronchi CL, Travagliini P, et al. Recombinant hGH replacement therapy and the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid axis in children with GH deficiency: when should we be concerned about the occurrence of central hypothyroidism? **Clin Endocrinol (Oxf)** **2003**;59:806-10.

Endereço para correspondência:

Marilia Martins Guimarães
Rua Humberto de Campos 974, apto. 1504
22430-190 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: marguima@openlink.com.br