

COMISSÃO NACIONAL PARA A NORMALIZAÇÃO DA HORMONA DO CRESCIMENTO (CNNHC)

AVALIAÇÃO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ESTATURA BAIXA (ESTATURA < -2 SDS)

INTRODUÇÃO

Considera-se estatura baixa uma estatura inferior a -2 SDS para a idade e sexo. A variação anual do z-score (Δ -z-score) da estatura considera-se baixa quando inferior a -0.3 por ano. Na grande maioria (80%) dos casos de estatura baixa (EB) trata-se de situações variantes do normal, atraso constitucional do crescimento e da puberdade, EB familiar idiopática, ou da associação das duas.

Nas situações em que há indicação, o tratamento com Somatropina recombinante, vulgarmente designada por Hormona de Crescimento, é injetável, diário ou semanal, e prolonga-se por alguns anos, pelo que deve ser precedido por uma criteriosa avaliação clínica e laboratorial.

Na avaliação da estatura baixa, é necessário excluir outras causas: doença celíaca, hipotireoidismo, doença inflamatória intestinal, doença hepática, doença renal, displasias ósseas, síndromas genéticos, etc.

O diagnóstico de Deficiência de Somatotropina (GH) é um processo complexo que envolve critérios clínicos, auxológicos, testes laboratoriais para o estudo do eixo GH – IGF-1, avaliação imagiológica da anatomia da região hipotálamo-hipofisária, e estudos genéticos. Os grandes problemas relacionados com o diagnóstico são a ausência de sinais clínicos discriminativos, e a dificuldade na interpretação dos exames laboratoriais.

Há evidência científica, através de múltiplos trabalhos apresentados, que em situações sem deficiência de GH e utilizando doses supra-fisiológicas da hormona, existe um ganho estatural significativo. As diretrizes relacionadas com o tratamento com somatropina da criança referenciam o benefício da terapêutica em crianças com baixa estatura associada várias patologias.

As situações com indicação para tratamento participado com somatropina são:

- A- Deficiência em somatotropina
- B- Crianças com doença renal crónica
- C- Crianças com S. de Turner
- D- Crianças pequenas para a idade de gestação
- E- Crianças com S. Prader-Willi
- F- Crianças com mutação do gene SHOX

PATOLOGIAS COM INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO

A. Deficiência em GH

Os fatores chave na história clínica e exame físico que sugerem Deficiência de GH são:

- a) No período neonatal a hipoglicemia, icterícia prolongada, micropénis, parto traumático;
- b) Irradiação craniana;
- c) Traumatismo craniano ou infecção do SNC;
- d) Familiar em 1º grau com estatura baixa severa (< -3 SDS o que corresponde a 143,5 cm para o sexo feminino e 154,6 cm para o sexo masculino);
- e) Anomalias da linha média.

Se numa criança com baixa estatura estiverem presentes um ou mais dos seguintes fatores deve-se efetuar uma investigação imediata:

- Estatura ≤ -3 SDS.
- Estatura ≤ -2 SDS e Δ -z-score da estatura $<$ percentil 3 durante 1 ano ou variação do z-score da estatura $<$ percentil 10 durante 2 anos para a idade e sexo.
- Sinais de lesão do SNC.
- Sinais de défices hipofisários múltiplos.
- Na ausência de estatura baixa, uma Δ -z-score da estatura $<$ Percentil 3 durante 1 ano ou, Δ -z-score da estatura $<$ percentil 10 durante 2 anos para a idade e sexo.
- Sinais neonatais de deficiência de GH (hipoglicemia, micropénis, icterícia prolongada).

A etiologia da Deficiência de GH pode ser:

a) Congénita

- Familiar: associada a mutações do gene da GH/IGF-1. Deve suspeitar-se quando um dos familiares em 1º grau tiver uma estatura < -3 SDS, o que corresponde a 143,5 cm para o sexo feminino e 154,6 cm para o sexo masculino);
- Anomalias do desenvolvimento da hipófise: associada a mutações em vários genes, ou a anomalias da linha média (por ex. um incisivo central único, displasia septo-ótica). Existem normalmente outros défices hipofisários associados.

b) Adquirida

- Tumores da região hipotálamo-hipofisária, traumatismos do parto ou posteriores que provoquem secção da haste pituitária, malformações vasculares, doenças infiltrativas, infeções, privação psicossocial, irradiação do crânio, coluna ou do corpo.
- Na irradiação do crânio, praticamente 100% das crianças tratadas com doses superiores a 25 Gy evidenciam critérios auxológicos e laboratoriais de deficiência de GH, normalmente associada a outros défices hipofisários, durante os 2 primeiros anos após a irradiação.

Das crianças tratadas com uma dose inferior, cerca de 65% terão critérios de deficiência de GH.

Nestas crianças, e na ausência de baixa estatura, uma Δ -z-score da estatura < percentil 3 durante 1 ano, ou uma Δ -z-score da estatura < percentil 10 durante 2 anos sugere deficiência de GH.

É importante uma referência à dose de radiação utilizada.

- O tratamento com somatropina nas crianças com antecedentes de neoplasia só deve ser efetuado após, pelo menos, 1 ano em remissão.

c) Idiopática

- É um diagnóstico difícil de estabelecer, pois não há marcadores de deficiência de GH idiopática permanente, como sejam: hipoglicemias, défices hormonais múltiplos, anomalias da linha média, interrupção da haste pituitária.

No final do tratamento, muitas destas crianças terão uma reavaliação normal (cerca de 50%).

Na ausência de uma causa óbvia para a deficiência de GH (tumor do SNC, irradiação, traumatismos, etc.), a desaceleração estatural inicia-se a partir do 4º ano de idade, pelo que é indispensável ter conhecimento da curva de crescimento (o mais completa possível). A curva de crescimento deve acompanhar obrigatoriamente o protocolo a ser submetido à CNNHC, e é essencial para a decisão.

- As crianças com **atraso constitucional do crescimento e da puberdade (ACCP)** podem evidenciar uma desaceleração do crescimento secundária a um défice funcional e transitório de GH, e não está provado necessitarem de tratamento.

Deste modo, nos rapazes pré-pubertários com mais de 11 anos e nas raparigas pré-pubertárias com mais de 10 anos, com prognóstico de estatura adulta < -2 SDS, os testes de estimulação do eixo GH-IGF1 devem ser precedidos de “priming” com esteróides sexuais. Sugere-se na rapariga a administração de 2mg de β -Estradiol – não etinil-estradiol - “per os” (1mg se peso <20Kg) nas duas noites anteriores ao teste, e no rapaz a administração de testosterona intramuscular – 50 a 100 mg, uma semana antes do teste, ou em alternativa usar o protocolo do Centro.

AValiação da Criança com Suspeita de Deficiência de GH

1. Testes de estimulação para a GH:

Embora sujeito a controvérsia, a CNNHC entende que será conveniente a realização de testes de estimulação do eixo GH-IGF1 em diversas situações.

Cada Centro utilizará os testes, de entre os recomendados, em que adquiriu experiência.

- Nos casos de défice idiopático de GH, são necessários 2 testes de estimulação diferentes, com um pico máximo < 7 μ g/L.
- Perante uma estatura baixa com critérios auxológicos de deficiência de somatropina, e uma etiologia definida, é suficiente apenas 1 teste de estimulação com pico máximo < 7 μ g/L.
- O hipotireoidismo ou deficiência de cortisol podem falsear os resultados, e devem ser corrigidos previamente.

- Nos primeiros dias de vida, com clínica sugestiva, é anormal uma concentração de GH basal $<7\mu\text{g/L}$.
- Em crianças com critérios auxológicos de baixa estatura com uma prova de estimulação normal, mas com IGF1 baixa, deve ser efetuada **Prova de Geração de IGF1**.

Situações em que não é necessária a execução de testes de estimulação de GH:

- Crianças com deficiências múltiplas ante-hipofisárias e critérios auxológicos sugestivos de deficiência de GH (havendo hipotireoidismo ou hipocortisolismo secundário estes deverão estar compensados).
- Hipoglicemia espontânea com IGF-1 diminuído.
- No recém-nascido se GH inferior a $7\mu\text{g/L}$
- Síndrome de Turner (IGF1 normal)
- DRC (IGF1 normal)
- SGA (IGF1 normal)
- Síndrome de Prader-Willi (IGF1 normal)
- Deficiência de SHOX (IGF1 normal)
- Se adicionalmente aos critérios auxológicos se evidenciarem na RMN-CE: agenesia da haste hipofisária, aracnoidocelo intra-selar, massa selar ou supra selar, ectopia da neuro-hipófise.
- Crianças com critérios auxológicos submetidas a irradiação do SNC/Coluna.

2. Doseamento de IGF-1 e/ou IGFBP3:

Estudos recentes evidenciam que nas situações de interrupção da haste pituitária os valores de IGF-1 são sempre inferiores aos valores de referência do laboratório para sexo e idade.

Excetuando algumas situações de tumor do SNC, um valor normal de IGF-1 exclui praticamente a deficiência de GH.

Em crianças normais é muito raro que os valores de IGFBP-3 sejam baixos, pelo que valores inferiores aos valores de referência do laboratório para sexo e idade são sugestivos de deficiência de GH. O doseamento da IGFBP-3 é um marcador mais fidedigno nas crianças com menos de 3 anos, mas é menos sensível que a IGF-1 acima desta idade.

O doseamento da IGF-1 deve acompanhar todos os protocolos a serem submetidos, bem como o valor de referência para a idade e sexo.

3. RM crânio-encefálica hipotálamo-hipofisária:

- O relatório da RM crâni-encefálica deverá incluir entre outros: volume da hipófise, haste hipofisária, sinal da post-hipófise e deve acompanhar o protocolo da CNNHC.
- A RM crânio encefálica hipotálamo-hipofisária deve ser efetuada em todas as patologias se se suspeita de deficiência em GH associada, nomeadamente se IGF1 inferior ao valor normal para a idade e sexo
- Devem ser excluídas do tratamento com somatropina os tumores do SNC, ou outros, não tratados

4. Outros Exames complementares:

- **Idade Óssea:** na deficiência de GH verifica-se um atraso da maturação óssea, relacionado com a severidade e duração do défice.
- O cariótipo é obrigatório no sexo feminino (em todas as patologias)
- Estudo genético sempre que exista suspeita de etiologia genética, e se possível.

CRITÉRIOS PARA TRATAMENTO COM SOMATROPINA COMPARTICIPADA:

Têm que estar presentes as seguintes condições:

- Estatura ≤ -2 SDS e Δ -z-score da estatura $<$ percentil 3 durante 1 ano ou variação do z-score da estatura $<$ percentil 10 durante 2 anos para a idade e sexo, ou;
- Estatura $\leq -2,5$ SDS se durante dois anos a variação anual do z-score da estatura é inferior ao percentil 10 para a idade e sexo e
- Idade óssea ser ≤ 14 anos, no sexo feminino, e ≤ 16 anos no sexo masculino

Os doentes oncológicos sem baixa estatura, que apresentem Δ -z-score da estatura $<$ percentil 3 durante 1 ano, ou uma variação do z-score da estatura $<$ percentil 10 durante 2 anos para a idade e sexo.

As crianças com critérios auxológicos inequívocos de Deficiência de GH, com provas de estimulação normais e IGF1 e/ou IGFBP3 repetidamente baixas, tendo sido excluído o Síndrome de Laron/variantes e outras doenças sistémicas, devem ser apreciadas caso a caso.

CRITERIOS DE EXCLUSÃO:

- Doença cardiovascular grave.
- Osteopatia grave.
- Diabetes mellitus mal controlada.
- Doença maligna grave não tratada.
- Idade óssea ser > 14 anos, no sexo feminino, e > 16 anos no sexo masculino

POSOLOGIA RECOMENDADA

- 0,025-0,035 mg/kg/dia (25-35 μ g/kg/dia), em administração diária subcutânea ou x/kg/sem em administração semanal (crianças com mais de 3 anos).

Na puberdade: até à dose máxima recomendada - 50 μ g/kg/dia

Monitorização da IGF1 de modo a manter o seu valor dentro dos valores normais para a idade e sexo.

CRITERIOS DE SUSPENSÃO

- Não adesão à terapêutica

- Doença grave intercorrente: diabetes mellitus mal controlada, doença oncológica, psicose grave, etc
- Velocidade de crescimento <2 cm/ano

FASE DE TRANSIÇÃO NA DEFICIÊNCIA DE GH

Os critérios de suspensão da terapêutica também se encontram em mutação. Assim, em 2005, no Congresso da *European Society For Pediatric Endocrinology*, foram abordados os vários aspetos relacionados com a maturação global incluindo a relação massa óssea e puberdade.

Neste contexto, discutiu-se a maturação óssea nos adolescentes portadores de Deficiência em GH.

Vários estudos demonstraram que o pico de massa óssea é atingido após completar o crescimento linear, e evidenciaram a importância da GH nesse processo. A GH tem efeitos benéficos múltiplos para além da promoção do crescimento linear. Nestes incluem-se a influência, durante toda a vida, na composição corporal e no metabolismo. Nos indivíduos adultos que mantenham a deficiência, a terapêutica com Somatropina está indicada ao longo de toda a vida.

Neste âmbito foi publicado um consenso sobre a terapêutica com Somatropina na adolescência.

Neste consenso é definida uma **fase de transição** entre a adolescência e o atingir da maturação adulta. Essa fase de transição corresponde a uma série de alterações físicas e psíquicas que se iniciam na puberdade média-tardia até ao final da maturação. Tem uma duração que se estende desde o final da segunda década de vida - *late teens* - e por um período de 6 a 7 anos.

Após atingir a maturação global, a continuação do tratamento com Somatropina passará a equacionar-se no âmbito das diretrizes internacionais aprovadas para o Adulto com Deficiência em GH.

Nas crianças com **Deficiência de GH** quando é atingida a estatura final (velocidade de crescimento <2 cm/ano) entra-se na denominada **Fase de Transição**.

Nesta fase deve ser reavaliada a deficiência de GH, a restante função hipofisária e efetuada a avaliação da densidade mineral óssea.

Todos os doentes com deficiência em GH, após suspensão temporária ou definitiva da Somatropina, devem reavaliar toda a função hipotálamo-hipofisária.

Na **Fase de Transição** poderemos considerar, sob o ponto de vista clínico, dois grupos de doentes em tratamento com somatropina:

1º Grupo, doentes que provavelmente mantém a deficiência em GH.

São os doentes com deficiência grave de GH na infância (com ou sem 2 ou 3 outros défices), de causas genéticas, anomalias estruturais hipotálamo-hipofisárias, tumores do SNC ou antecedentes de radiação do SNC/Coluna.

2º Grupo, doentes com probabilidade de terem recuperado a deficiência em GH.

São os doentes com deficiência de GH idiopática, isolada ou associada a uma outra deficiência hormonal.

No 1º Grupo: doentes que provavelmente mantêm a deficiência em GH:

- Suspender a Somatropina, durante pelo menos 4 semanas
- Se o doseamento da IGF1 estiver abaixo do limite inferior para a idade e sexo mantém-se o diagnóstico de deficiência em GH grave.
- Se a IGF1 estiver dentro do valor normal para a idade e sexo, é necessária a realização de uma prova de estimulação.
- Na prova de estimulação, se a resposta da GH for $< 5 \mu\text{g/L}$, é confirmada a deficiência.
- Se, na prova de estimulação, houver uma resposta considerada normal deve ser reavaliado o diagnóstico de deficiência de GH.

Nos doentes que mantêm a deficiência em GH,

- Tratamento com somatropina, monitorizado pelos níveis de IGF, até no máximo, mais 5 anos
- Avaliar a densidade mineral óssea cada 2 anos
- Suspender o tratamento com Somatropina, se entretanto o *T score* de massa óssea for > -1 z-score.

No 2º Grupo: doentes que provavelmente recuperaram da deficiência em GH

- Suspender a Somatropina, durante pelo menos 4 semanas.
- Efetuar o doseamento da IGF1 e uma prova de estimulação.
- Se o valor da IGF1 for inferior limite inferior do normal para a idade e sexo e na prova de estimulação o pico máximo da GH for $< 5 \mu\text{g/L}$, o diagnóstico de deficiência em GH é reconfirmada.
- Se ambos os doseamentos estiverem normais, o doente deve manter vigilância ou eventualmente ter alta.
- Se os resultados forem discordantes, deve ser mantida a vigilância.

Nos doentes que mantêm a deficiência em GH,

- Tratamento com somatropina, monitorizado pelos níveis de IGF, até no máximo mais 5 anos.
- Avaliar a densidade mineral óssea cada 2 anos.
- Suspender tratamento com Somatropina, se entretanto o *T score* de massa óssea for > -1 z-score.

Todos os doentes com deficiência em GH, após suspensão temporária ou definitiva da Somatropina, devem reavaliar toda a função hipotálamo-hipofisária

Na fase de transição, todos os doentes, com reconfirmação de deficiência em GH, devem efetuar uma ressonância crânio-encefálica/hipotálamo-hipofisária, caso não tenha sido efetuada anteriormente

TERAPÊUTICA COM SOMATROPINA - FASE DE TRANSIÇÃO

Dose recomendada de Somatropina

0,2-0,5 mg/dia, ajustada pelos valores de IGF1.

O doseamento da IGF1 é obrigatório, de 6 em 6 meses, para a monitorização da terapêutica.

Os valores devem ser mantidos dentro do valor normal para a idade e sexo.

Parâmetros a avaliar periodicamente

Estatura, peso, IMC, circunferência abdominal, TA, ritmo cardíaco e qualidade de vida, Anualmente: Bioquímica, Hemograma e restantes funções hipotálamo-hipofisárias.

DEFICIENCIA PRIMARIA DE IGF-1

É recomendado o tratamento com IGF-I no tratamento da deficiência primária grave de IGF1.

Dada a ausência de teste específico que preveja resposta ao tratamento com GH, sugere-se basear o diagnóstico de síndrome de insensibilidade IGF1 / GH na combinação dos seguintes fatores em quatro etapas:

1. Rastreio: parâmetros auxológicos e baixa concentração de IGF-I
2. Excluir causas de deficiência secundária de IGF1: subnutrição, doença hepática e deficiência de GH.
3. Níveis circulantes de proteína de ligação ao GH (GHBP): níveis muito baixos ou indetectáveis sugerem síndrome de Laron / insensibilidade GH, enquanto os níveis normais são não informativos
4. Os testes de geração de IGF-I e estudo genético podem ser úteis

É recomendada uma tentativa de terapêutica com somatropina antes de iniciar terapia com IGF-I nos casos de deficiência inexplicada de IGF-I.

Os doentes com defeitos de sinalização hormonal que não respondem ao tratamento com somatropina e que devem iniciar terapia com IGF1, incluem: doentes com níveis muito baixos ou indetectáveis de GHBP e / ou recetor de GH; mutações do gene do recetor da GH conhecidas por estarem associadas a Síndrome de Laron / insensibilidade GH; anticorpos neutralizantes de GH; mutações do gene STAT5b e deleção ou mutação do gene IGF1.

A dose sugerida de IGF-I de é de 80-120 µg/kg duas vezes ao dia ou em alternativa 150–180 µg/kg uma vez ao dia. É recomendada a administração de IGF-I 20 min depois de uma refeição contendo hidratos de carbono, e educação dos doentes / famílias sobre os sintomas e risco de hipoglicemia associada ao tratamento com IGF-I.

B. DOENÇA RENAL CRÓNICA (DRC)

Nos últimos anos, tem-se constatado não só a importância do tratamento das crianças com Doença Renal Crónica (DRC), como este dever ser instituído mais precocemente e englobando as crianças transplantadas. Por este motivo, os critérios para a utilização de somatropina na DRC foram revistos:

1. Critério para terapêutica com Somatropina:

- Clearance da creatinina $< 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
- Em tratamento conservador com ou sem diálise (peritoneal ou hemodiálise).
- Transplante renal - após 1 ano de transplante renal e 1 ano de função renal estabilizada.
- Idade cronológica > 12 meses.
- Função tiroideia normal.
- Estatura < -2 SDS
- Δ -z-score da estatura $<$ percentil 10 durante 1 ano

NOTA: Se IGF1 inferior ao valor de referência para a idade e sexo, avaliar a função hipotálamo-hipofisária e efetuar RM-CE

2. Critérios de exclusão:

- Doença cardiovascular grave.
- Osteopatia grave.
- Diabetes mellitus.
- Doença maligna grave não tratada.
- Idade óssea > 12 anos.

3. Posologia recomendada

- 0,05 mg/kg/dia (50 µg/kg/dia), em administração diária subcutânea.

Na puberdade: até à dose máxima recomendada - 50 µg/kg/dia

Monitorização da IGF1 de modo a manter o seu valor dentro dos valores normais para a idade e sexo.

4. Critérios de suspensão

- Não adesão à terapêutica
- Doença grave intercorrente: diabetes mellitus, doença oncológica, psicose grave, etc
- Velocidade de crescimento <2 cm/ano

C. SÍNDROMA DE TURNER

Nem todas as doentes com Síndrome de Turner beneficiam com o tratamento com somatropina. Existe uma insensibilidade relativa à ação da hormona. O défice na estatura na idade adulta, em média de 20cm, deve-se na maioria das doentes a uma haplo-insuficiência do gene SHOX.

1. Critérios para terapêutica com Somatropina:

- Diagnóstico comprovado por análise cromossómica.
- Idade cronológica > 2 anos.
- Idade óssea < 14 anos.
- Estatura < -2 SDS
- Δ -z-score da estatura < percentil 10 durante 1 ano

NOTA: Se IGF1 inferior ao valor de referência para a idade e sexo, avaliar a função hipotálamo-hipofisária e efetuar RM-CE

2. Critérios de exclusão:

Doença sistémica grave.
Anomalias do aparelho génito-urinário que impliquem alteração de função.
Lesão cardíaca que implique alteração de função.
Hipotiroidismo não compensado.

3. Posologia recomendada

- 0,045-0,05 mg/kg/dia (45-50 µg/kg/dia), em administração diária subcutânea.

Na puberdade: até à dose máxima recomendada - 50 µg/kg/dia

Monitorização da IGF1 de modo a manter o seu valor dentro dos valores normais para a idade e sexo.

4. Critérios de suspensão

- Não adesão à terapêutica

- Doença grave intercorrente: diabetes mellitus, doença oncológica, psicose grave, etc
- Idade óssea ≥ 14 anos e velocidade de crescimento < 2 cm/ano

D. CRIANÇAS PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL – SGA (SMALL FOR GESTACIONAL AGE).

Cerca de 10% das crianças com SGA não recuperam o seu potencial estatural familiar. As crianças com SGA que não recuperam a estatura aos 2 anos, têm risco aumentado de estatura final baixa < -2 SDS. O risco é superior se tiverem baixo comprimento ao nascer. Crianças com SGA podem ter outras patologias associadas como Baixa Estatura Familiar, Síndrome de Turner, Deficiência em GH ou displasias ósseas. Estas crianças beneficiam do tratamento com Somatropina.

1. Critérios para terapêutica com Somatropina:

- Peso e/ou comprimento ao nascer < -2 SDS para a idade gestacional
- Estatura aos 4 anos de idade $< -2,5$ SDS.
- Diferença entre o SDS da estatura da criança e o SDS da estatura familiar > 1 SDS.
- Δ -z-score da estatura $<$ percentil 50 no último ano
- Pré-pubere (volume testicular < 4 ml no rapaz, e ausência de botão mamário na rapariga)

NOTA: Se IGF1 inferior ao valor de referência para a idade e sexo, avaliar a função hipotálamo-hipofisária e efetuar RM-CE

2. Critérios de exclusão:

Doença sistémica grave.
Antecedentes de doença maligna.
Diabetes mellitus ou outros graus de intolerância à glucose.
Insulinorresistência (HOMA > 3).
Hipertensão intracraniana benigna.
Síndromas genéticos que cursam com SGA, exceto o Síndrome de Silver-Russell.
O síndrome de Bloom é uma contra-indicação absoluta

Os casos de gravidez gemelar são avaliados individualmente.

A Insulinorresistência é considerada se HOMA > 3 .

$$\text{HOMA} = \frac{(\text{Insulinémia (mUI/ml)} \times \text{Glicemia (mmol/L)})}{22,5}$$

Para converter a glicemia em mg/dL para mmol/L, dividir por 18.

3. Posologia recomendada

- 0,035-0,05 mg/kg/dia (35-50 μ g/kg/dia), em administração diária subcutânea.

Na puberdade: até à dose máxima recomendada - 50 μ g/kg/dia

Monitorização da IGF1 de modo a manter o seu valor dentro dos valores normais para a idade e sexo.

4. Critérios de suspensão

- Não adesão à terapêutica
- Doença grave intercorrente: diabetes mellitus, doença oncológica, psicose grave, etc
- Velocidade de crescimento <2 cm/ano
- - Uma Δ -z-score da estatura superior a 0,3 SDS é considerada uma boa resposta. Se variação do z-score da estatura inferior a 0,3 SDS considerar: não adesão ao tratamento, dose de somatropina, diagnóstico e necessidade de parar o tratamento.

E. CRIANÇAS COM SÍNDROMA DE PRADER-WILLI (SPW)

O SPW é uma doença genética causada pela ausência de expressão de genes paternos no cromossoma 15(15q11-q13). Clinicamente caracteriza-se por: baixa estatura, hipotonia, apetite excessivo com obesidade progressiva, hipogonadismo, atraso mental, perturbação do comportamento, alterações do sono (incluindo apneia do sono) e dismorfias várias. O déficit de crescimento com composição corporal anormal (aumento da massa gorda, diminuição da massa magra e baixa densidade óssea) é semelhante a um estado de déficit de GH. A terapêutica com somatropina tem efeito benéfico no crescimento e melhoria da composição corporal.

O SPW associa-se a um aumento da morbidade e mortalidade prematuras, tendo como causa principal a obesidade e as suas co-morbilidades: diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidémia, alteração da função cárdio-pulmonar e perturbação do sono.

Antes do início da terapêutica com somatropina é importante excluir doença respiratória grave, nomeadamente doença obstrutiva do sono ou perturbação da ventilação por escoliose uma vez que o tratamento com somatropina nestes casos parece associar-se a risco de morte súbita.

1. Critérios para terapêutica com Somatropina:

- Confirmação do diagnóstico por estudo genético
- Avaliação ORL
- Estudo polissonográfico do sono sem anomalias
- Ausência de contra-indicação

NOTA: Se IGF1 inferior ao valor de referência para a idade e sexo, avaliar a função hipotálamo-hipofisária e efetuar RM-CE

2. Critérios de exclusão:

Doença obstrutiva do sono não tratada
 Obesidade grave associada a: apneia de sono não tratada, cancro ativo, psicose ativa, ou hepatopatia não alcoólica.
 Diabetes mellitus
 Escoliose grave ($> 60^\circ$), sem acompanhamento ortopédico

3. Posologia recomendada

- Iniciar terapêutica com $0,25 - 0,3\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ e aumentar progressivamente até $1\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ ($36-40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$), em semanas ou meses.

Monitorização da IGF1 de modo a manter o seu valor dentro dos valores normais para a idade e sexo.

4. Critérios para suspensão

- Não adesão à terapêutica

- Doença grave intercorrente: diabetes mellitus, doença oncológica, psicose grave, etc
- Velocidade de crescimento <2 cm/ano
- Obesidade incontrolável (aumento anual do z-score do IMC superior a 0,5)
- Agravamento do controlo glicémico
- Agravamento da perturbação obstrutiva do sono
- Agravamento da escoliose

F. CRIANÇAS COM ESTATURA BAIXA ASSOCIADA A MUTAÇÃO DO GENE SHOX

A deficiência de SHOX é uma das causas mais prevalentes de baixa estatura idiopática (2-17%) e de baixa estatura familiar (~5%), apresentando outros sinais clínicos evidentes em menos de 50% dos casos. Estima-se uma incidência de 1:2000-1:5000 na população geral, e 1/40-1/150 na população com baixa estatura, que parece estar subestimada dada a variabilidade fenotípica.

Estudos confirmam o aumento da velocidade de crescimento maior no 1º ano de tratamento com somatropina, bem como o aumento do z-score da estatura e melhoria da estatura final. Blum et al, 2009 reportou um ganho estatural de +1.1 +/- 0.7 SDS nas crianças com deficiência de SHOX tratadas com somatropina. Apesar da utilização de doses inferiores às do Síndrome de Turner (em média 36 µg/kg/dia), o aumento estatural global estimado por este autor foi de 7 cm⁸.

1. Critérios para terapêutica com somatropina:

- Baixa estatura (Estatura < - 2 SDS)** com investigação sem alterações, com ou sem história familiar de baixa estatura (Mãe ≤150 cm ou Pai ≤160 cm).
- e pelo menos um** dos seguintes critérios:
 - Ratio extremidades (*Segmento inferior + envergadura*)/ *Altura do tronco (estatura sentado)* < - 1SD
 - Deformidade de Madelung (excluídos trauma ou infecção prévios)
 - Deformidade típica (Rx punho: Triangularização, Piramidalização, Transparência)
 - Familiar em 1º grau com deficiência de SHOX / S. Leri-Weill
 - Deformidades *minor* + hipertrofia muscular
- e estudo genético** a confirmar deficiência de SHOX
- e idade superior a 2 anos**

NOTA: Se IGF1 inferior ao valor de referência para a idade e sexo, avaliar a função hipotálamo-hipofisária e efetuar RM-CE

2. Critérios de exclusão:

- Diabetes Mellitus mal controlada
- Doença orgânica crónica não tratada ou não controlada
- Processo tumoral ativo
- Doença aguda em fase crítica

- Patologia associada a atraso de crescimento, não controlada/curada à data de avaliação para tratamento com somatropina
- Maturação óssea completa.

3. Posologia recomendada

- Iniciar terapêutica com 35 a 50 µg/kg/dia (0,035-0,050 mg/Kg/dia). Se excesso de peso, calcular dose com base na superfície corporal: 1,4 mg/m²/dia

Monitorização da IGF1 de modo a manter o seu valor dentro dos valores normais para a idade e sexo.

4. Critérios para suspensão do tratamento:

- Não adesão à terapêutica
- Doença grave intercorrente: diabetes mellitus, doença oncológica, psicose grave, etc
- Velocidade de crescimento inferior a 2 cm num período de 12 meses

MONITORIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA COM SOMATROPINA

1. Auxologia.
2. Idade óssea.
3. IGF1 (manter entre a média e o limite superior do normal para a idade e sexo)
4. Função tiroideia.
5. Vigilância da patologia de base.
6. Efeitos adversos
7. Para cada patologia existem itens específicos a vigiar.

Folha de seguimento específica a ser enviada anualmente à CNNHC

RECOMENDAÇÕES GERAIS

Em qualquer das situações clínicas e, segundo as recomendações da EMEA e INFARMED as doses terapêuticas com somatropina não devem exceder os 50µg/dia recomendado nos RCM dos fármacos.

O aconselhamento genético deve ser efetuado nas situações familiares, nas deficiências ante-hipofisárias múltiplas e na deficiência isolada grave de etiologia não esclarecida.

Sempre que possível, estes doentes devem ser referenciados à Consulta de Endocrinologia-Transição.

Recomenda-se a vigilância prolongada de todos os doentes que foram submetidos a terapêutica com Somatropina.

As normas de orientação aprovadas serão revistas obrigatoriamente pela CNNHC sempre que a evolução científica o justifique.

ANEXOS

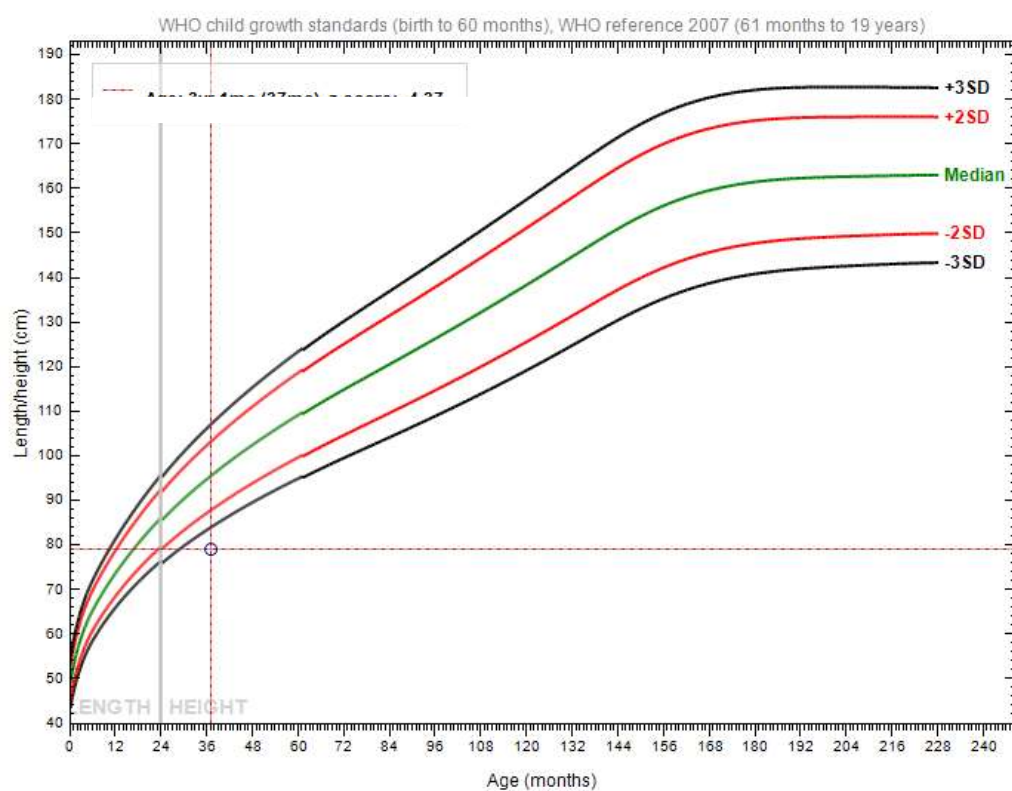
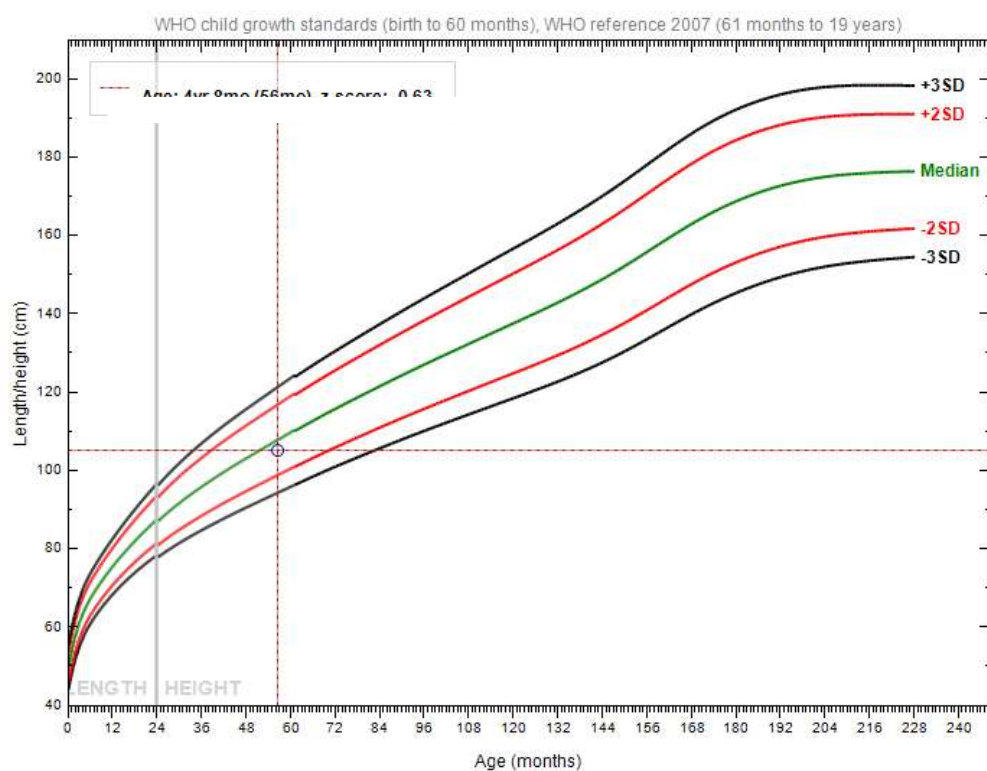
Somatropinas existentes no mercado: indicações aprovadas em RCM - Consultado a 24/06/2018

Indicações		Marcas							
		Genotropin	Humatrope	Norditropin SimpleXx	NutropinAq	Omnitrope	Saizen	Saizen "Click Easy"	Zomacton
Crianças	Perturbações do crescimento devidas a secreção insuficiente de hormona de crescimento (Défice em hormona de crescimento)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Perturbações do crescimento associadas à síndrome de Turner	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Perturbações do crescimento associadas à insuficiência renal crónica	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
	Perturbações do crescimento em crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X
	Síndrome de Prader-Willi	✓	X	X	X	✓	X	X	X
	Perturbações do crescimento associadas a deficiência do gene SHOX	X	✓	X	X	X	X	X	X
Adultos	Na terapêutica de substituição em adultos com pronunciada deficiência em hormona de crescimento	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X

CURVAS DE CRESCIMENTO

- WHO Child Growth Standards 2006 (www.who.int/childgrowth/standards/)

RCM – Consultado a 24/06/2018



- WHO AnthroPlus software

CENTIS DAS VARIAÇÕES ANUAIS DO Z-SCORE DA ESTATURA

Idade	p3 F	p10 F	p50 F	p90 F	p97 F	p3 M	p10 M	p50 M	p90 M	p97 M
3	-0,76	-0,52	0,40	0,52	0,76	-0,80	-0,55	0,40	0,55	0,80
4	-0,75	-0,51	0,31	0,31	0,75	-0,75	-0,31	0,32	0,51	0,75
5	-0,58	-0,40	0,24	0,40	0,58	-0,60	-0,41	0,22	0,41	0,60
6	-0,44	-0,30	0,24	0,30	0,44	-0,41	-0,28	0,20	0,28	0,41
7	-0,46	-0,31	0,20	0,31	0,46	-0,38	-0,26	0,17	0,26	0,38
8	-0,37	-0,25	0,14	0,25	0,37	-0,32	-0,22	0,17	0,22	0,32
9	-0,31	-0,21	0,15	0,21	0,31	-0,32	-0,22	0,16	0,22	0,32
10	-0,28	-0,19	0,20	0,19	0,28	-0,31	-0,21	0,14	0,21	0,31
11	-0,37	-0,25	0,22	0,25	0,37	-0,26	-0,17	0,15	0,17	0,26
12	-0,41	-0,28	0,22	0,28	0,41	-0,28	-0,19	0,20	0,19	0,28
13	-0,41	-0,28	0,26	0,28	0,41	-0,38	-0,26	0,24	0,26	0,38
14	-0,15	-0,05	0,30	0,33	0,49	-0,46	-0,31	0,24	0,31	0,46
15	-0,05	0,00	0,24	0,39	0,57	-0,46	-0,31	0,27	0,31	0,46
16	0,00		0,14	0,31	0,46	-0,15	-0,05	0,30	0,35	0,51
17			0,08	0,18	0,26	-0,05	0,00	0,25	0,38	0,56
18						0,00		0,17	0,32	0,47

Figura 16 – Centis das variações do z-score da estatura anuais - sexo masculino (M) e sexo feminino (F) (Tabela construída com os dados de Michael Hermanussen em Auxology – Studying Human Growth and Development. Hermanussen (Ed.), pp 256, E.Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart, 2013)

Apenas como exemplo, nas Figuras 17 a 20 apresentam-se o reflexo dessas variações em termos de curvas de crescimento:

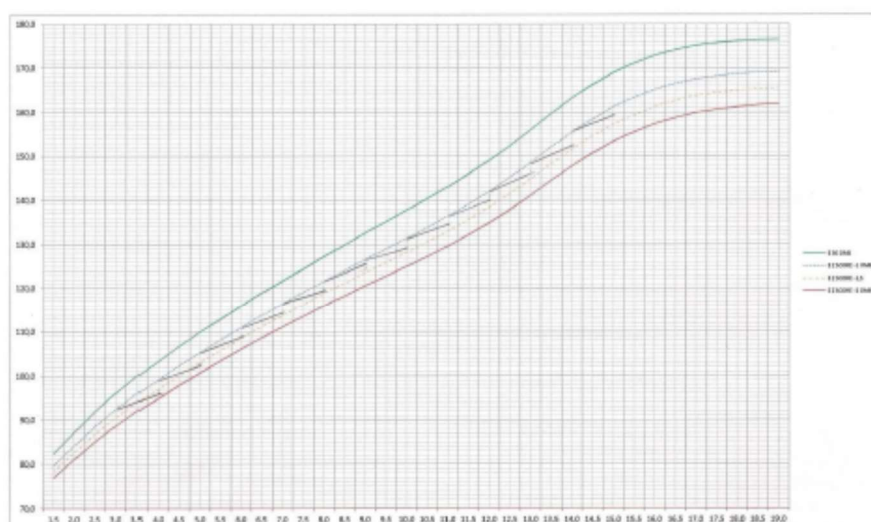
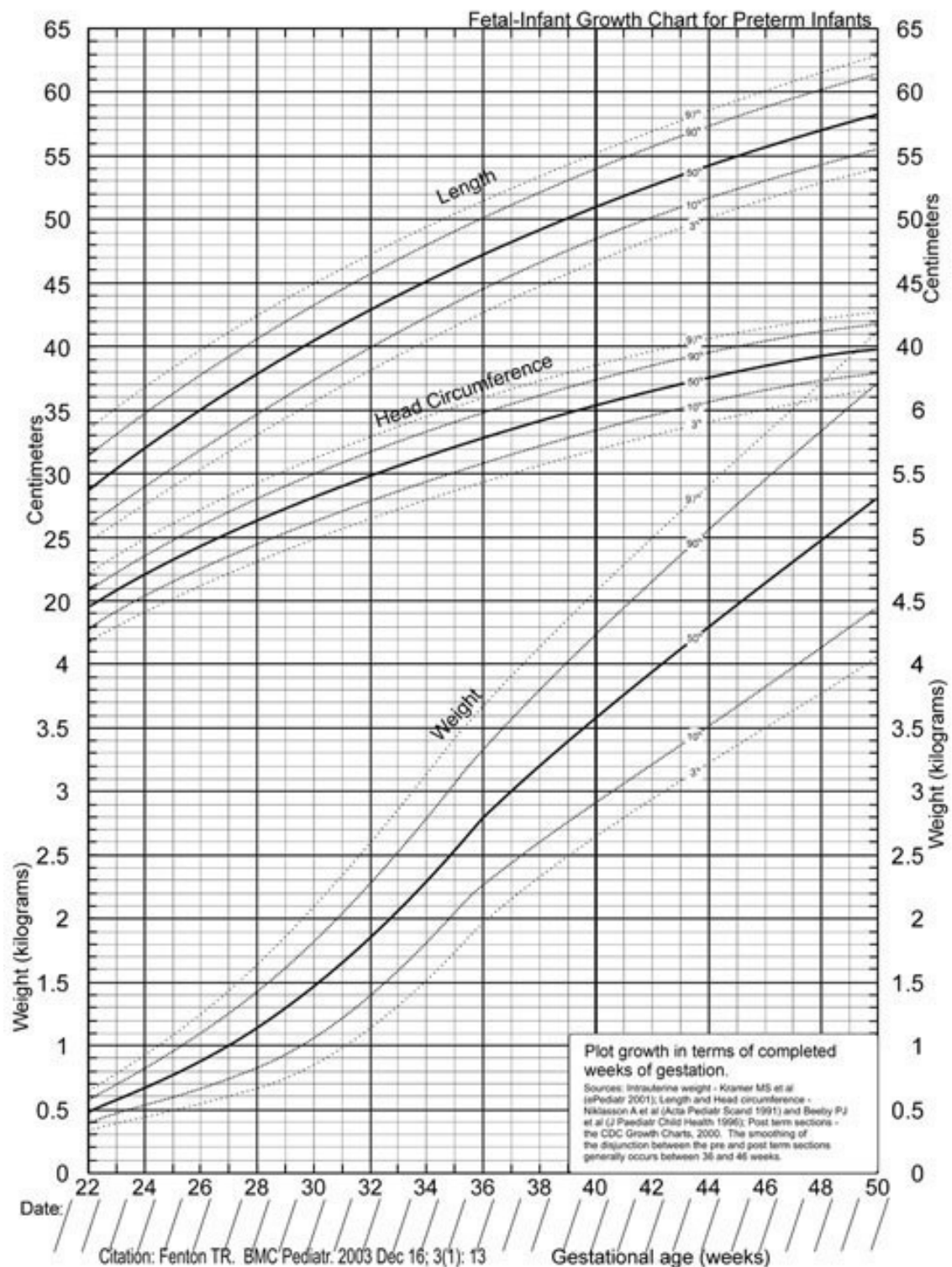


Figura 17 – Variação da estatura com Delta SDS no percentil 3, durante 1 ano, para um rapaz com estatura correspondente a -1,0 SDS (Curvas da OMS)

- Fenton Growth Chart calculations.xls



BIBLIOGRAFIA

1. Consensus Guidelines da GH Research Society, aceite pelo Conselho do Medicamento e Terapêutica da European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Australasia Pediatric Endocrinology Group, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, Sociedad Latinoamericana de Endocrinologia Pediatrica.
2. American Association of Clinical Endocrinologists. Growth hormone Usage in Short Children. www.aace.com.
3. Chemaitilly W, Trivin C, Souberbielle JC, Brauner R. Assessing Short-Statured Children for Growth Hormone Deficiency. *Horm Res* 2003; 60: 34-42.
4. Barbant G, von zur Muhlen, Wuster C, et al. Serum Insulin-Like Growth Factor I Reference Values for an Automated Chemiluminescence Immunoassay System: Results from a Multicenter Study. *Horm Res* 2003; 60:53-60.
5. Baroncelli GI et al. Longitudinal changes of lumbar bone mineral density (BMD) in patients with GH deficiency after discontinuation of treatment at final height: timing and peak values for lumbar BMD. *Clinical Endocrinology* 2004; 60: 175-184
6. Clayton PE et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 165-170
7. Johannsson G et al. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 4516-4524
8. Vahl N et al. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 1874-1881
9. Colao A et al. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 3650-3655
10. Drake WM et al. The effects of cessation of growth hormone (GH) therapy on bone mineral accretion in GH-deficient adolescents at completion of linear growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 3650-3655
11. Shalet SM et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone mineral postpubertal GH-deficient patients: a 2 year randomised, controlled, dose-ranging study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 4124-4129
12. Underwood LE. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency : a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 5273-5280
13. Specker BL, Schoenau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr* 2005; 146: 726-731)
14. GH Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration statement from The Growth Hormone Research Society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 1868-1870

15. Baroncelli GI et al. Longitudinal changes of lumbar bone mineral density(BMI) in patients with GH deficiency after discontinuation of treatment at final height: timing and peak values for lumbar BMI. *Clinical Endocrinology* 2004; 60: 175-184
16. Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 917-30
17. Seikali MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22 (8): 1195-204
18. Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC et al Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 3, art n° CD003264. DOI: 10.1002/ 14651858. CD003264.pub2
19. Klein M, Sathasivam A, Novoa Y, Rapaport R. Recent Consensus Statements in Pediatric Endocrinology: A Selective Review. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009; 38: 811-825
20. Protocol North European SGA Study (NESGAS) **version 3.1 27/11/2006**
21. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem.* 2005 Jun;61(2):381-8
22. **Circular informativa da EMEA e INFARMED. www.....**
23. Adda Grimberg et al. on behalf of the Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;86:361–397
24. Claus H Gravholt et al. on behalf of the International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology* (2017) 177, G1–G70
25. 1. Binder G. Short Stature due to SHOX Deficiency: Genotype, Phenotype, and Therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;75:81–89
26. 2. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44:306–313
27. 3. Munns CF, Berry M, Vickers D, Rappold GA, Hyland VJ, Glass IA, et al. Effect of 24 months of recombinant growth hormone on height and body proportions in SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:997-1004.
28. 4. Assessment report for Somatropin-containing medicinal products EMA/110423/2012
29. 5. GROWTH HORMONE/GROWTH STIMULATION PRODUCTS – Somatropin and Mecasermin, FDA: Policy Number: 2012D0011J, de 11/1/2012
30. 6. Wolters B, Lass N, Wunsch R et al. Short stature before puberty: which children should be screened for SHOX deficiency? *Horm Res Paediatr* 2013;80:273-280
31. 7.Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Kanavakis E. Short stature and dysmorphism associated with defects in the SHOX gene. *Hormones* 2006; 5(2):107-118

32. 8. Werner F, Blum, Judith L, Ross, Alan G, Zimmermann et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1383-92
33. 9. Iuguet L, Vannelli S, Seet ME et al. Impaired GH secretion in patients with SHOX deficiency and efficacy of recombinant human GH therapy. *Horm Res Paediatr* 2012;78:279-87.
34. 10. Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke Otto S, Ross JL, Jones C, Quigley CA, Binder G. Height Gains in Response to Growth Hormone Treatment to Final Height Are Similar in Patients with SHOX Deficiency and Turner Syndrome. *Horm Res* 2009;71:167–172
35. 11. Child CJ, Kalifa G, Jones C et al. Radiological Features in patients with short stature Homeobox-Containing (SHOX) gene deficiency and Turner Syndrome before and after 2 years of GH treatment. *Horm Res Paediatr* 2015;84:14-25
36. NICE guidelines: Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children, 26 May 2010, nice.org.uk/guidance/ta188
37. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños, 30/5/2008, Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo
38. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Paulo F. Collett-Solberg et al. *Horm Res Paediatr* 2019;92:1–14.

CNNHC – 13 de Janeiro de 2025