

XIII **Curso de Atualização em**
endocrinologia
 na Prática Ambulatorial

Diagnóstico
 Metabolismo
 Crescimento
 Tireóide
 Puberdade
 Tratamento

Neuroendocrinologia
 Hiperaldosteronismo

2018

Hipopituitarismo: Diagnóstico e tratamento

Luciani RS Carvalho, médica assistente da Disciplina de Endocrinologia

Deficiência hormonal hipofisária múltipla: condição em que a hipófise não produz 1 ou mais hormônios, ou ausência da liberação dos fatores hipotalâmicos estimuladores da hipófise. Considera-se obrigatória a presença da deficiência de GH. **Panhipopituitarismo:** entidade em que produção de todos os hormônios está comprometida

Frequência

45,5 casos por 100,000 em uma população espanhola. Causa mais comum tumor (61%), lesões não hipofisárias (9%), não câncer (30%), 11% idiopáticos e raros genéticos. (*M Regal, et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2001*)

Sinais e sintomas

Os sintomas resultam dos hormônios comprometidos e a deficiência de cada eixo hormonal depende da velocidade de comprometimento e severidade da deficiência hormonal que pode ser total ou parcial, isolada ou combinada. Tabela 1

Tabela 1- Sinais e sintomas relacionados a deficiências hormonais

Deficiência hormonal	Apresentação	Sinais e Sintomas
ACTH	Aguda	Fatiga, Fraqueza, tontura, náusea, vômitos, níveis baixos de PA.
	Crônica	Canseira, palidez, anorexia, náusea, perda de peso, mialgia, hipoglicemia
Gonadotrofinas	Crianças	Puberdade atrasada
	Homens	Infertilidade, impotência, redução de libido, diminuição força e massa muscular, diminuição massa óssea, diminuição da eritropoiese e do crescimento de pelo, rugas e hipotrofia testicular
	Mulheres	Amenorrea, oligomenorrea, infertilidade, redução da libido, dispareunia, rugas, atrofia de mama, osteoporose
TSH	Crianças	Retardo de crescimento
	Adultos	Fatiga, intolerância ao frio, constipação, ganho de peso, pele seca, reflexos lentificados
GH	Crianças	Retardo de crescimento, baixa estatura, aumento da adiposidade central
	Adultos	Capacidade reduzida de exercícios, prejuízo no bem estar psicológico, aumento do risco cardiovascular, aumento de obesidade centrípeta, redução da massa magra
Prolactina		Falência na lactação

Etiologia

A etiologia pode ser congênita, neoplásica, vascular, inflamatória, infecciosa, pos radiação como segue em detalhes na tabela 2.

Tabela 2- Causas da deficiência hormonal

Congênita	Deficiência isolada	Mutações no gene <i>GH1, GHRHR, IGF1, IGF1R</i>
	Deficiência múltipla	Mutações em genes <i>HESX-1, LHX3, LHX4, OTX2, SOX2, SOX3, GLI2, POU1-F1, PROP-1, IGSF1, IFT172, NFKB2, ARNT2, KCNQ1</i>
Neoplásica	Adenomas hipofisários	Funcionante e não funcionante
	Tumores perihipofisários	Craniofaringioma, cisto da bolsa de Rathke, meningioma, glioma, tumor de células germinativas, metástases (mama, renal e brônquio), histiocitose das células de langerhans
Vascular	Infarto	Síndrome de Sheehan, apoplexia hipofisária, aneurismas
Inflamatória/ Infiltrativa		Sarcoidose, Granulomatose de Wegner, Granuloma célula gigante, hipofisite linfocitária, hemocromatose
Infecção		Tuberculose, sífilis, micoses
Pos- irradiação		Hipofisária, nasofaringeana, craniana
Miscelânea		Sela Vazia
		Trauma

XIII Curso de Atualização em endocrinologia

na Prática Ambulatorial

2018

Neuroendocrinologia
Hiperaldosteronismo

Clinica Médica
Diagnóstico
Metabolismo
Crescimento
Tireóide
Puberdade

Tratamento

Diagnóstico laboratorial Avaliação do eixo somatotrófico

A investigação laboratorial da deficiência de GH (DGH) baseia-se na análise direta da secreção do GH ou, indiretamente, por dosagens do fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) e de sua principal proteína ligadora (IGFBP-3), cujas concentrações séricas são dependentes da ação do GH. O teste padrão ouro para estimulação da secreção de GH é o teste de tolerância à insulina (ITT) induzindo a partir de níveis glicêmicos abaixo de 40 mg/dL. Os valores de GH < 3,3 ng/ml em ensaio utilizando anticorpos monoclonais são indicativos de DGH. A grande maioria dos trabalhos da literatura considera como diagnóstico de déficit de GH na infância valores de pico de GH < 7-10 mg/L. Em nosso serviço no Hospital das Clínicas HC-FMUSP, utilizamos o critério de GH < 3,3 mg/L após testes estimulatórios utilizando ensaio Imunofluorimétrico, valor este estabelecido em um grupo de indivíduos normais. O teste ITT está contra indicado em casos de epilepsia e insuficiência coronariana.

Avaliação do Eixo Corticotrófico

- Teste de Tolerância à Insulina (ITT): Hipoglicemia induzida pela insulina estimula ACTH/cortisol.

Dose: 0,05-0,1U/Kg e.v. com coletas para glicemia/ cortisol basal, 15', 30', 60', 90' e 120'.

Interpretação: resposta normal cortisol \geq 18 μ g/dL

Desvantagens: Hipoglicemia pode ser perigosa em idosos, cardiopatas, AVC e epiléticos

- Teste da cortrosina (1 μ g e 250 μ g e.v.). Interpretação: resposta normal cortisol \geq 18 μ g/dL

- Teste do Glucagon – potencial utilidade.

Avaliação do Eixo Tireotrófico

Dosagens basais de T₄ livre e TSH. Em doenças hipotálamo-hipofisárias o TSH pode estar baixo, normal ou até mesmo levemente aumentado. Teste de estímulo com TRH- não é mais recomendado.

Avaliação do Eixo Gonadotrófico

Gonadotrofinas basais (LH e FSH): baixos ou normais em ambos os sexos

Sexo Masculino: Testosterona basal baixa (< 300 - 350 ng/dL)

Sexo Feminino: estradiol basal (<13 mg/dL), teste da progesterona (medroxiprogesterona 10mg/10 dias)

Tabela 3- Diagnóstico laboratorial das deficiências hormonais

Eixo hormonal	Dosagens basais	Testes provocativos
Corticotrófico	cortisol, ACTH	ITT, Teste da cortrosina, Teste do glucagon
Tireotrófico	T4 livre	Teste de estímulo não recomendado
Gonadotrófico	LH, FSH, Testosterona (M)/ Estradiol (F)	Teste de estímulo não recomendado
Somatotrófico	IGF-1	ITT, teste de estímulo com GHRH + arginina, teste de estímulo com glucagon
Prolactina	Prolactina	Teste de estímulo não recomendado

Diagnóstico de Imagem

A realização de rotina de Rx de sela túrcica nas crianças que iniciam investigação para DGH, pode reconhecer pacientes com processos expansivos selares com calcificação como no caso dos craniofaringiomas. Recomenda-se a realização de ressonância da região hipotálamo hipofisária para avaliar integridade anatômica das estruturas essenciais para secreção do GH. Em situações de dúvida diagnóstica, a presença de grandes processos expansivos intrasselares (craniofaringioma) ou imagem de neurohipófise ectópica apresentam alto valor preditivo para a presença de DGH. Achados como microadenomas ou sela parcialmente vazia, além de relativamente comuns, não são evidências da presença de DGH e a presença de imagem normal não afasta DGH.

Tratamento

Reposição do Eixo somatotrófico se faz com hormônio de crescimento (GH): Na infância a dose recomendada é 0,1U/kg/dia (3U=1 mg), na puberdade 0,15 U/kg/dia (3U=1 mg), fase de transição e vida adulta: dose individualizada 0,5-3 U/dia com parâmetro de normalização do IGF1 que deve estar entre 0 e +2 DP.

XIII Curso de Atualização em
endocrinologia
 na Prática Ambulatorial
 2018

Neuroendocrinologia
 Hiperaldosteronismo
 Clínica Médica
 Diagnóstico
 Metabologia
 Crescimento
 Tireóide
 Puberdade
 Tratamento

Reposição do Eixo Corticotrófico. Os Mineralocorticóides são raramente necessários. Em situações de

Glicorticóide	Dose
Acetato de hidrocortisona	10-12 mg/m ² /dia (criança), 15 a 20 mg/ dia (adulto) v.o dividido em 2x (2/3 pela manhã (8:00) e 1/3 a tarde (14:00)). Crise aguda: hidrocortisona 100 mg IV em <i>bolus</i> , seguida de 50-100 mg 6/6hs com reposição volêmica
Acetato de cortisona	12-15 mg/ m ² dia (criança), 37,5 mg (adulto) v.o dividido em 2x (2/3 pela manhã (8:00) e 1/3 a tarde (14:00)).

estresse aumentar a dose de reposição. Monitorar clinicamente, pois as dosagens de cortisol sérico, urinário ou ACTH não são úteis. Tabela 4

Tabela 4- Opções de reposição do eixo corticotrófico

Reposição do Eixo Tireotrófico: L-tiroxina: 0,7-2 µg/Kg/dia v.o. A reposição deve ser iniciado APÓS avaliação da função adrenal. Se coexistirem hipotireoidismo e hipoadrenalismo, o tratamento isolado do hipotireoidismo pode piorar a deficiência de cortisol, portanto deve-se começar a reposição do corticoide primeiro.

Reposição do Eixo Gonadotrófico:

Tabela 5- Opções de reposição do eixo gonadotrófico e indução de fertilidade

Sexo	Opções medicamentosas
Masculino	Ésteres de testosterona 200-250 mg IM 14/14 dias ou Undecanoato de testosterona IM 3/3 meses. Gel transdérmico 5-10 mg/dia.
Feminino	etinil-estradiol (10-20 µg); 17-β-estradiol (1-2 mg) e gel transdérmico de estradiol (0,5 a 1 mg/d) associado a acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg ao dia) ou noretisterona (0,7-1 mg) ou outros agentes progestágenos usados apenas do 1-12 dia de cada mês.
Ambos	Esquemas de indução de fertilidade: uso de hCG e FSH recombinante, ou bomba de infusão de GnRH (se deficiência for de origem hipotalâmica)

Avaliação no período de transição para fase adulta

Denomina-se fase de transição o período que compreende o fim do crescimento linear e a maturidade corporal completa. Essa fase se acompanha de mudanças físicas e psicológicas e implica o período de 6 a 7 anos após fechamento da idade óssea. A fase adulta corresponde ao período posterior à fase de transição. Deve-se retestar o paciente com diagnóstico de DGH quando a velocidade de crescimento < 2 cm/ano e/ou Idade óssea ♂ ≥ 17 anos (99% alt. Adulta), ♀ ≥ 15 anos (99% alt. adulta). Vide Figura 1.

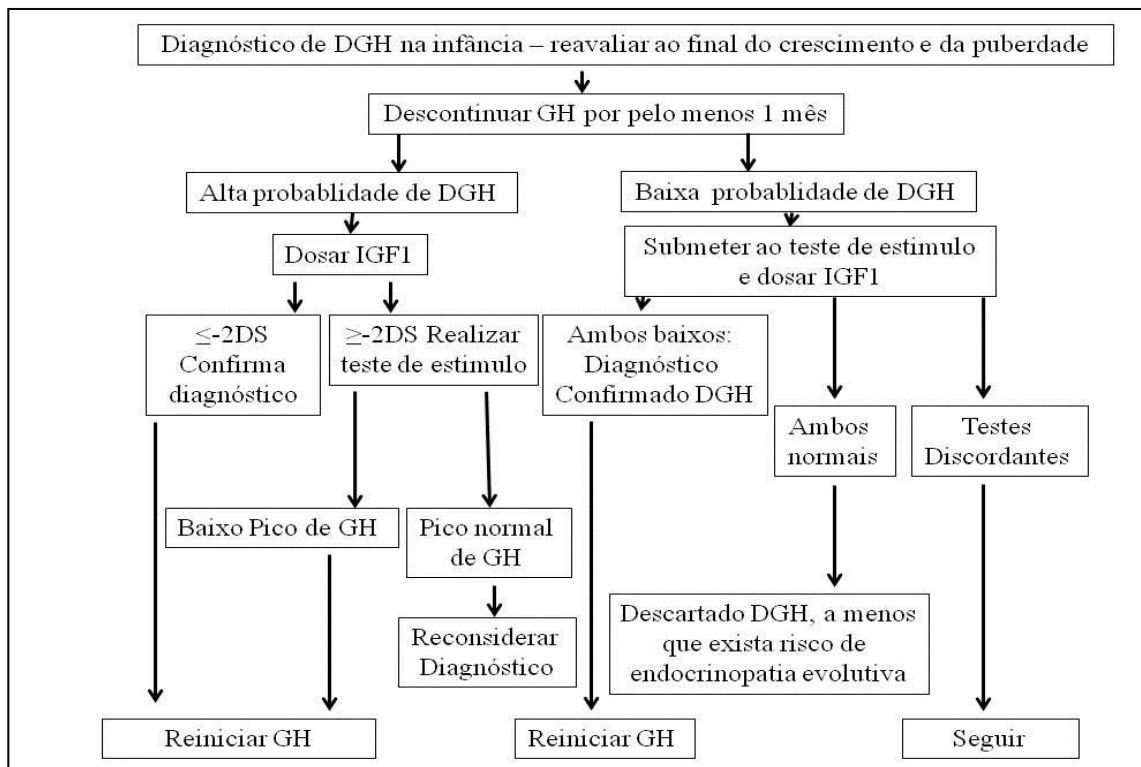


Figura 1- Algoritmo para reavaliação da DGH de início na infância após término do crescimento linear ou fase de transição (adaptado Molitch ME *et al*, JCEM, 2006; Ho KK *et al*, Eur J Endocrinol, 2007)

Deficiência de GH de início na infância

- Alta probabilidade de DGH pacientes com Mutações reconhecidas (defeito genético), deficiência de 3 ou + hormônios hipofisários, lesões embrionárias causando deficiências hormonais hipofisárias múltiplas, lesões orgânicas/danos estruturais irreversíveis (craniofaringioma), irradiação prévia, transecção de haste e neurohipófise ectópica. IGF1 baixo pelo menos 1 mês sem GH é suficiente para documentar DGH sem teste de estímulo.
- Baixa probabilidade: Deficiência de GH em pacientes com DGH isolada idiopática com pobre resposta ao tratamento de GH.

Leituras recomendadas:

- Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jun;96(6):1587-609.
- Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):3888-3921.