

BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA: DEVE SER TRATADA ?



GENOIR SIMONI

**ENDOCRINOLOGISTA PEDIÁTRICO DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO E HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO**

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Declaro não haver conflitos de interesse

CASO CLÍNICO

ID- RBN, 4anos e 2 meses, B, natural e procedente de Brusque, SC
QP- “ Meu filho não cresce”

HDA- Mãe refere que cresce abaixo da média e é um dos menores da sala de aula. Sem outras queixas.
Aprendizado escolar adequado.

AGO- Parto normal à termo P- 3,2 kg A- 49,5 cm APGAR 9
Pai- 179 cm
Mãe- 168 cm menarca 13 anos

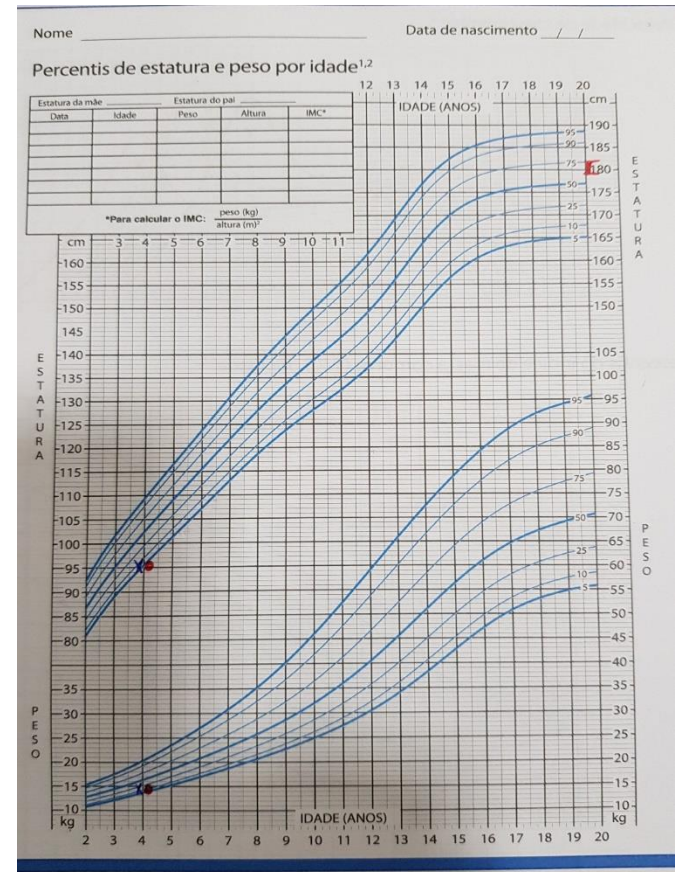
HMP- Leite materno até 1 ano
DNPM adequado; Vacinações em dia

HF- Nega baixa estatura familiar.

CSE- Casa própria com adequada infra estrutura

CASO CLÍNICO

Exame físico- Peso 14 kg, Altura- 95 cm
Eutrófico, membros superiores
e inferiores simétricos.
AC.e AP. normais, Abdome normal.
Desenvolvimento puberal- P1 T2
Pênis tamanho normal



CASO CLÍNICO

Exames- Hemograma normal; Parcial urina normal; EPF- negativo

Creatinina- 0,5 mg/dl ;

Ca- 8,9 mg/dl, Fósforo- 3,8 mg/dl, F. alcalina 280 u/l

T4L- 1,16 ng/dl TSH- 1,8 µi/ml

Transglutaminase IgA- 0,5 Ru, Imunoglobulina IgA- 176 mg/dl

IGF1- 156 ng/ml,

IGFBP3- 3256 ng/ml

Plano= Seguimento clínico a cada 6 meses

CASO CLÍNICO

HDA- Retorna com 6 anos e 6 meses.
Mãe refere que persiste crescendo abaixo da média sendo um dos menores da turma.
Neste período fez cirurgia de adenoide.
Alimentação normal.

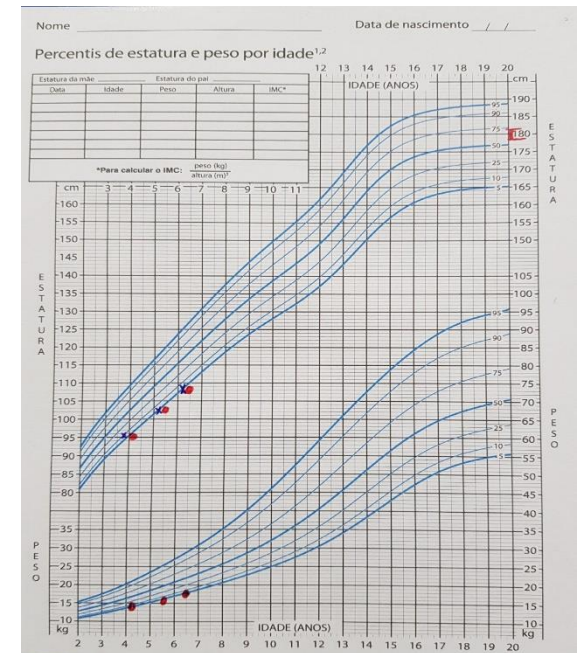
Exame físico- Peso- 17 kg Altura- 108 cm

Eutrófico sem assimetria corporal e de membros

AC e AP normais

Abdome- normal

Desenvolvimento puberal P1 T2 Pênis na média



CASO CLÍNICO

Exames: RX de Idade óssea- 6 anos
Hemograma normal, Parcial urina normal, EPF- negativo
Creatinina- 0,54 mg/dl
Ca- 9,2 mg/dl, Fósforo- 3,9 mg/dl, F. alcalina 254 u/l
T4L- 1,34 ng/dl TSH- 1,6 μ i/ml
Antigliadina IgA- negativa
Imunoglobulina IgA- 176 mg/dl
IGF1- 145 ng/ml, IGFBP-3- 3046 ng/ml

CASO CLÍNICO

Qual a conduta ?

- () Teste Hormonal para avaliar o eixo hipofisário
- () Continuar acompanhando clinicamente pois cresce no percentil 5
- () Falar aos pais que vamos aguardar até início puberdade para indicar GH
- () Indicar GH pois está bem abaixo do canal familiar

AGENDA

- 1- Fisiologia do Crescimento**
- 2- Avaliação do Crescimento**
- 3- Definição de Baixa Estatura Idiopática (BEI)**
- 4- Indicação do uso de GH**

FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO

Crescimento Normal

Processo de Hiperplasia e hipertrofia celular condicionado geneticamente sob influência multifatorial

Ocorre de maneira previsível na maioria da população, permitindo definir padrões de normalidade.

Preditor de saúde, *padrão-ouro* para avaliação do estado nutricional

FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO

Crescimento Normal

- **Padrões anormais de crescimento devem ser investigados**
- **Anormalidades podem refletir doenças endócrinas e não endócrinas**

FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO

Crescimento normal

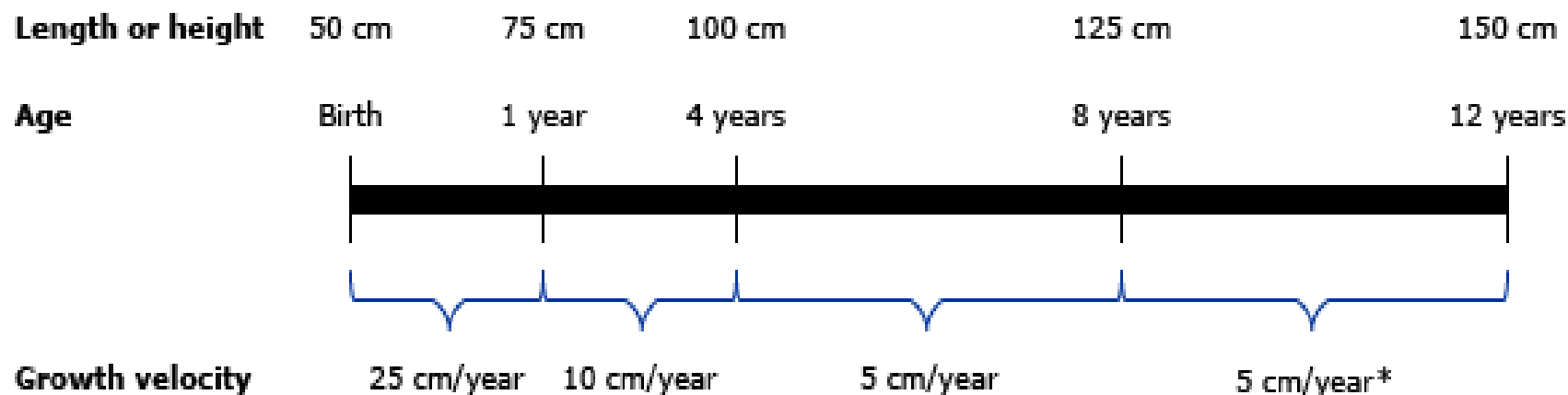


Figura 83-1 Crescimento do feto.

FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO

Crescimento Normal

"Rule of fives" for estimating normal growth rates in children



AGENDA

1- Fisiologia do Crescimento

2- Avaliação do Crescimento

**3- Definição de Baixa Estatura
Idiopática (BEI)**

4- Indicação do uso de GH

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO CRESCIMENTO

Pontos importantes:

- História do pré-natal até o momento
- Gestação, nascimento e parto
- Peso, altura, apgar ao nascimento
- DNPM
- Idade de início do déficit do crescimento e eventos relacionados
- Hábitos alimentares, atividade física
- ISDA dirigida para DD de síndromes de baixa estatura
- Antecedentes familiares
- Altura, padrão de crescimento, e puberdade dos pais e familiares
- Cálculo da altura alvo

Sperling M. Pediatric endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. Cohen J Clin Endocrinol Metab 2008,93(11):4210–4217

AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO

ESTATURA

< 2 anos: Medida deitada
Sem roupas ou fralda
Pernas estendidas



AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO

ESTATURA

> 2 anos: Em pé, ereta
Com região occipital, coluna torácica,
nádegas e calcanhares encostados
no eixo vertical do estadiômetro
Calcânhares juntos



AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO

IDADE ÓSSEA

- Principal valor da IO é oferecer um índice de maturação endócrina global, visto que os fatores reguladores do desenvolvimento ósseo são semelhantes aos que regulam a maturação hipotálamo-hipofisária.

Maturação óssea mais característica para a idade.

- Região de mãos e punhos:
- Núcleos epifisários que seguem ordem cronológica de ossificação.
- Atlas de Greulich e Pyle
- Método de Tanner-Whitehouse
- Pontuação individual para cada osso.

AGENDA

1- Fisiologia do Crescimento

2- Avaliação do Crescimento

**3- Definição de Baixa Estatura
Idiopática (BEI)**

4- Indicação do uso de GH

DEFINIÇÃO BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA

- ✓ **Definição auxológica : Estatura $< - 2$ DP da média para idade, sexo e população**
- ✓ **Tamanho do nascimento normal (excluir PIG)**
- ✓ **Inclui crianças com RCCP, BEF, com a puberdade atrasada em que a estatura não é compatível com o canal genético**
- ✓ **Doenças ainda não identificadas que causam baixa estatura:**
 - alterações sutis do eixo hipotálamo-hipófise-IGF
 - displasias ósseas

[Murray PG¹](#), [Clayton PE¹](#), [Chernausek SD²](#) A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. [Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2018 Jul;6(7):564-574.

Sperling M. Pediatric endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. Cohen J Clin Endocrinol Metab 2008;93(11):4210–4217

DEFINIÇÃO BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA

Diagnóstico de exclusão após investigação de alterações cromossômicas, endocrinológicas, nutricionais e sistêmicas.

Quando considerada como entidade única:

$\frac{2}{3}$ a $\frac{3}{4}$ dos indivíduos vão atingir estatura final normal

A média da estatura final é aproximadamente 1,5 desvios padrão abaixo do esperado para crianças normais

Atualmente ainda é difícil identificar as crianças que não atingirão estatura final normal.

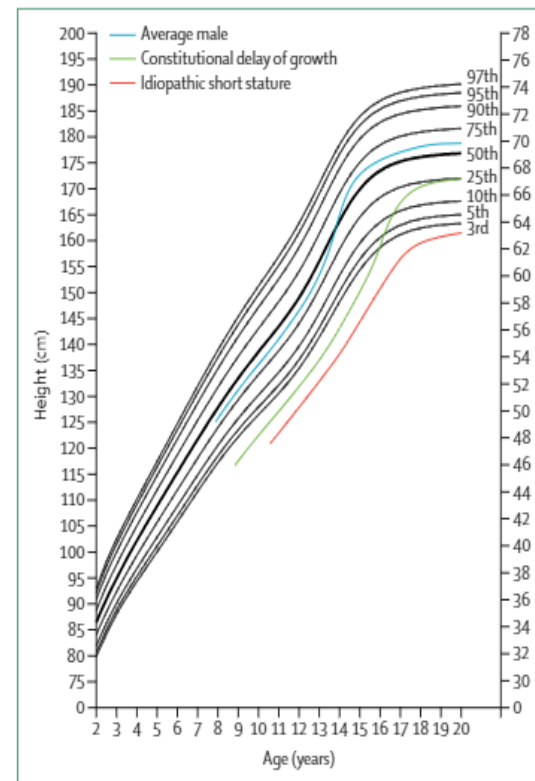


Figure 1: Typical growth curves for an average male, constitutional delay growth and puberty, and idiopathic short stature
Reproduced from the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion with permission.

DEFINIÇÃO BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA

Estatura $< -2DP$ ($p \sim 2,5$)

Estatura $< -2,25$ ($p \sim 1,2$)

pEF $< -1DP$ do alvo familiar (TH)

[Murray PG¹](#), [Clayton PE¹](#), [Chernausek SD²](#) **A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause.** [Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2018 Jul;6(7):564-574.

Sperling M. Pediatric endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. Cohen J Clin Endocrinol Metab 2008;93(11):4210–4217

DEFINIÇÃO BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA

Considerações

Cerca de 60 a 80% do casos que procuram um especialista

Alguns conceitos que ainda persistem - Pai e/ou mãe baixos - filho baixo

Atualmente, Pai e /ou mãe são baixos porque?

São afetados ou é somente uma característica genética

Uma variedade de genes tem sido envolvidos

Exemplo: alterações genéticas influencia diretamente a placa de crescimento

[Murray PG¹, Clayton PE¹, Chernausek SD²](#) A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. [Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2018 Jul;6(7):564-574.

Sperling M. Pediatric endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. Cohen J Clin Endocrinol Metab 2008;93(11):4210–4217

DEFINIÇÃO BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA

Considerações:

80-90% da estatura final é hereditária

A baixa estatura pode ser causada por variações na expressão ou função de um único gene (monogênica) ou como resultado do acúmulo de variantes genéticas que comprometem a estatura (oligogênica ou poligênica).

O efeito na estatura final de variantes genéticas raras foi até 10 vezes maior do que variantes genéticas comuns

[Murray PG¹](#), [Clayton PE¹](#), [Chernausek SD²](#) A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. [Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2018 Jul;6(7):564-574.

Sperling M. Pediatric endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. Cohen J Clin Endocrinol Metab 2008;93(11):4210–4217

BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA

- ✓ Baixa Estatura Familiar
- ✓ Retardo Constitucional do Crescimento e da Puberdade (RCCP)

BAIXA ESTATURA FAMILIAR

Indivíduos saudáveis

Crescem abaixo do percentil 3

Crescem no alvo genético

Velocidade de crescimento normal

Idade óssea compatível com idade cronológica

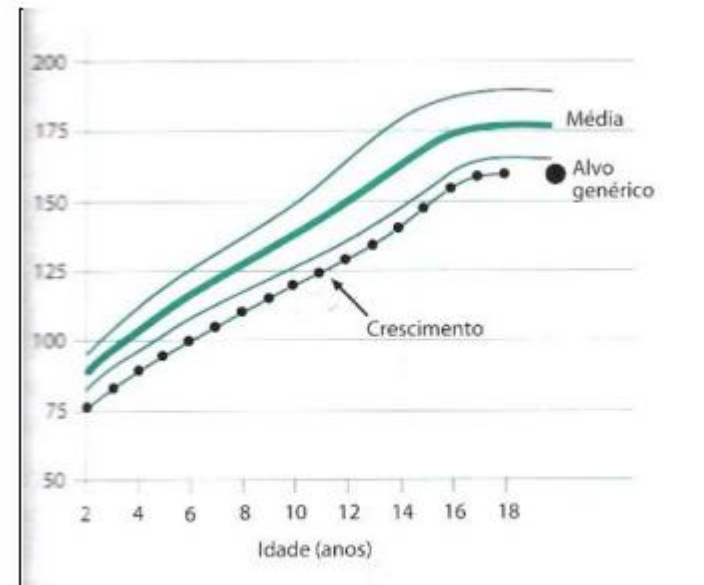


FIGURA 12: Curva de Crescimento de uma criança com baixa estatura familiar. Fonte: Hoineff, 2010.

[Murray PG¹](#), [Clayton PE¹](#), [Chernausek SD²](#) A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. [Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2018 Jul;6(7):564-574.

Sperling M. Pediatric endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. Cohen J Clin Endocrinol Metab 2008;93(11):4210–4217

RETARDO CONSTITUCIONAL DO CRESCIMENTO E DA PUBERDADE

Estatura abaixo do canal genético
História familiar de início tardio da puberdade.
Idade óssea atrasada
Velocidade de crescimento normal ou limítrofe
Início tardio da puberdade
Estirão do crescimento menos intenso.
Pico de GH e IGF1 são normais considerando VR para IO e estágio puberal.
Atinge altura final normal no canal genético.

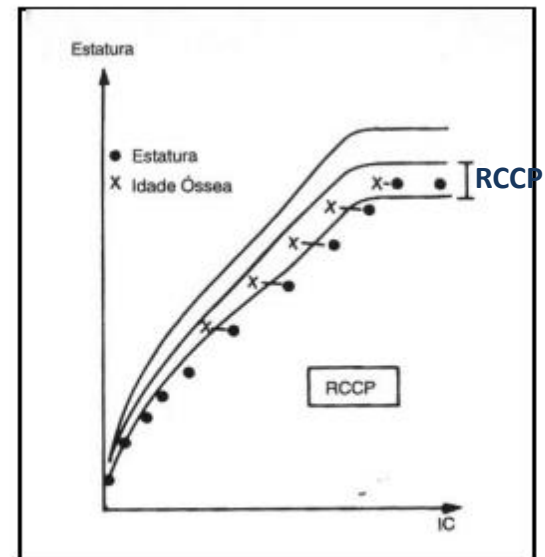


FIGURA11: Retardo Constitucional do Crescimento

Fonte: Longui, 1998.

[Murray PG¹](#), [Clayton PE¹](#), [Chernausek SD²](#) A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined use. [Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2018 Jul;6(7):564-574.

Sperling M. Pediatric endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. Cohen J Clin Endocrinol Metab 2008;93(11):4210–4217

AGENDA

1- Fisiologia do Crescimento

2- Avaliação do Crescimento

3- Definição de Baixa Estatura
Idiopática (BEI)

4- Indicação do uso de GH

INDICAÇÕES APROVADAS DO USO DE GH EM CRIANÇAS

FDA

Deficiência do GH- **1985**
Insuficiência renal crônica-**1993**
Síndrome de Turner - 1997
Síndrome de Prader Willi-**2000**
PIG - **2001**
***Baixa estatura idiopática =2003**
Haploinsuficiência do SHOX =**2006**
Sd. de Noonan- **2007**

ANVISA

Deficiência do GH
Insuficiência renal crônica
Síndrome de Turner Síndrome de
Prader Willi
PIG
Baixa estatura idiopática-2014

MS

Deficiência do GH
Síndrome de Turner

***EMEA- NÃO APROVOU**

INDICAÇÕES DO USO DE GH

FDA

Estatura $< -2DP$ ($p \sim 2,5$)

Estatura $< -2,25$ ($p \sim 1,2$)

pEF $< -1DP$ do alvo
familiar (TH)

Previsão estatura final (PEF):

Menor que 160cm para homens

Menor que 150cm para mulheres

Idade ideal: dos 5 anos ao início da puberdade

EMA- não aprovou

The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature, 2017. (Deodati A., 2017)
Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence, 2016. Diretrizes, 2017

INDICAÇÕES DO USO DE GH

- Avaliar a possibilidade de prejuízo psicossocial e ou físico
- Deve ser considerado apenas se a baixa estatura representar um prejuízo para a criança
- Se não for passível de aconselhamento e reafirmação
- Quando o ganho de estatura possa melhorar a autoimagem e o convívio social da criança

The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature, 2017.(Deodati A., 2017)
Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence, 2016. Diretrizes, 2017

INDICAÇÕES DO USO DE GH

Dose de GH

Grupo heterogêneo

Dose- - 0,02 a 0,067 mg/kg/dia iniciar com 0,15 Ui/kg/dia = 0,05 mg/kg/dia

Variáveis - Puberdade

Aceleração da idade óssea

RESPOSTA DO USO DE GH

Eficácia

Avaliação comprometida nos estudos

Diferentes critérios de inclusão

Meta-análises disponíveis – 4 a 7 anos de tratamento

Velocidade crescimento- > 2,8 cm/ano em comparação com grupo controle

Aumento na altura final: média de 4-8cm.

The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature, 2017.(Deodati A., 2017)
Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence, 2016. Diretrizes, 2017

RESPOSTA DO USO DE GH

RCTs	Treated children			Control children			Weight %	Mean difference (95% IC)
	Mean	SD score	Total	Mean	SD score	Total		
Albertsson-Wikland et al (71) 0.033 mg/kg/day dose	-1.70	0.68	18	-2.20	0.75	19	30.0	0.50 (0.04-0.96)
Albertsson-Wikland et al (71) 0.067 mg/kg/day dose	-1.50	0.84	31	-2.20	0.75	19	31.7	0.70 (0.25-1.15)
Leschek et al (70)	-1.77	0.80	22	-2.34	0.56	11	28.8	0.57 (0.10-1.04)
McCaughey et al (68)	-1.14	1.06	8	-2.37	0.46	6	9.4	1.23 (0.41-2.05)
Totale (95% IC)			79			55	100.0	0.65 (0.40-0.91)

Conclusões:

Após 5 anos de tratamento- ganho médio de 5 cm

RESPOSTA DO USO DE GH

Eficácia

- Resposta Variável
- Expectativas realistas
- Custo elevado
- Pré- Pubere x Puberdade
- Terapia combinada - GH com aGnRh ?
 - Inibidor aromatase ?

Resposta do GH mais inibidor aromatase

Outros tratamentos:

- **Inibidores Aromatase - Anastrozol e Letrozol**
Aumento na previsão da estatura final, com ou sem GH, por atrasar a maturação óssea
Não há dados sobre estatura final, eficácia e segurança
- Deve ser usado apenas em meninos. Em meninas pode retardar o crescimento através da inibição da produção de estrogênio e potencialmente aumentar os níveis de testosterona
- “Uso off-label”

RESPOSTA DO USO DE GH

Considerações:

- 1- Idade e altura no início do tratamento
- 2- Altura dos pais
- 3- Dose de GH
- 4- Resposta durante o primeiro ano de tratamento com GH

The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature, 2017.(Deodati A., 2017)
Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence, 2016. Diretrizes, 2017

CASO CLÍNICO

Exames Teste GH clonidina (quimio)

GH basal- 0,05 ng/ml

60'- 8,0 ng/ml

90'- 7,5 ng/ml

120'- 3,5 ng/ml

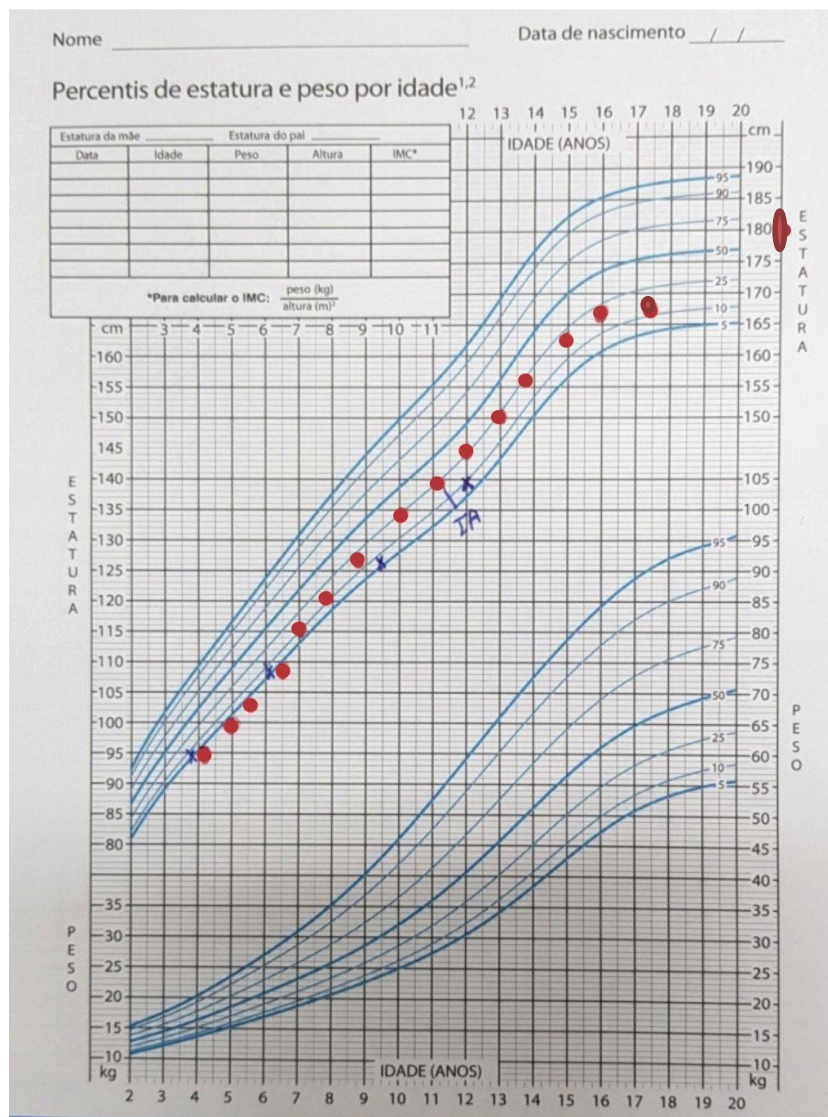
RNMH- adeno hipófise normal com haste centrada
neurohipófise normal

CASO CLÍNICO

Qual a conduta ?

- ☐ () Teste Hormonal para avaliar o eixo hipofisário
- ☐ () Continuar acompanhando clinicamente pois cresce no percentil 5
- ☐ () Falar aos pais que vamos aguardar até início puberdade para indicar GH .
- ☒ (x) Indicar GH pois está bem abaixo do canal familiar

CASO CLÍNICO



Hospital Infantil Joana de Gusmão

Serviço de Referência

Endocrinologia Pediátrica - SC

Endocrinologistas:

Paulo César Alves da Silva

Marilza Leal Nascimento

Genoir Simoni

Edson Cechinel

Rose Marie Linhares

JulianaVan San de Lee

Anie Savi R4

Jéssica Mallmann Erbes R3



Referências

1. Adda Grimberg et al. : Guideline for Growth Hormone and Insulin- like Growth Fator-1 Treatment in Children and Adolescents, 2016- Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Horm.Res Paediatr2016;86:361-397.
2. Up To Date, 2018
3. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence, 2016.(Diretrizes, 2017)
4. The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature, 2017 (Deodati A., 2017)
5. [Murray PG¹](#), [Clayton PE¹](#), [Chernausek SD²](#)A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. [Lancet Diabetes Endocrinol](#). 2018 Jul;6(7):564-574.
- 6- Sperling M. Pediatric endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008.
- 7- Cohen J Clin Endocrinol Metab 2008;93(11):4210–4217 .
- 8- Annalisa Deodati¹, Stefano Cianfarani^{1,2} The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature . J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017;9(Suppl 2):23-32