

## RELATO DE CASO

# Influência da reposição do hormônio do crescimento no desenvolvimento neuropsicomotor. Relato de caso

Influence of growth hormone replacement on neurological and psychomotor development. Case report

Felipe Motta<sup>1</sup>, Adriana Pasmanik Eisencraft<sup>2</sup>, Lindiane Gomes Crisostomo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.1590/S1679-45082018RC3961

## RESUMO

A resposta estatural ao uso de hormônio do crescimento na baixa estatura já está comprovada na literatura. A influência dos componentes do eixo fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (GH-IGF1) sobre desenvolvimento, função, regeneração, neuroproteção, cognição e funções motoras tem sido avaliada em estudos experimentais e em adultos com lesão de sistema nervoso central. No entanto, ainda são poucas as pesquisas sobre o impacto clínico da reposição hormonal no desenvolvimento neuropsicomotor. Este relato apresenta o caso de um paciente com excelente recuperação pênodo-estatural e, de forma ainda mais surpreendente, de desenvolvimento neuropsicomotor, em resposta ao uso de hormônio do crescimento. O resultado observado fortalece a correlação entre achados experimentais e clínicos, no que diz respeito à resposta da plasticidade cerebral ao hormônio do crescimento em crianças. Paciente do sexo masculino nasceu pré-termo com múltiplos agravos no período neonatal e de lactente jovem, e que, por 6 anos, apresentou *deficit* relevante do crescimento, na maturação óssea e do desenvolvimento neuropsicomotor. Aos 6 anos de idade, apresentava baixa estatura (escore Z de -6,89), baixa velocidade de crescimento e baixo peso (escore Z de -7,91). Era incapaz de sustentar o peso axial, não tinha desenvolvido habilidade motora fina e nem controle esfinteriano, e apresentava também disfunção na deglutição e na linguagem. Exames complementares mostraram IGF1 baixo, sem alterações na imagem da região hipotálamo-hipofisária e idade óssea compatível com 3 anos — para a idade cronológica de 6 anos e 1 mês. A terapia de reposição com hormônio do crescimento promoveu forte impacto na recuperação pênodo-estatural e também do desenvolvimento neuropsicomotor desta criança.

**Descritores:** Desenvolvimento infantil; Hormônio do crescimento humano; Nanismo hipofisário; Relatos de casos

## ABSTRACT

The height response to the use of growth hormone in short height cases has already been confirmed in the literature. The influence of the insulin-like growth factor 1 (GH-IGF1) axis components on development, function, regeneration, neuroprotection, cognition, and motor functions has been evaluated in experimental studies and in adults with central nervous system lesions. However, there is still little research on the clinical impact of hormone replacement on neurological and psychomotor development. This report presents the case of a patient with excellent weight-height recovery and, even more surprisingly, neurological and psychomotor development in response to use of growth hormone. The result strengthens the correlation between experimental and clinical findings related to cerebral plasticity response to growth hormone in children. A preterm male patient with multiple health problems during the neonatal and young infancy period, who for six

### Como citar este artigo:

Motta F, Eisencraft AP, Crisostomo LG. Influência da reposição do hormônio do crescimento no desenvolvimento neuropsicomotor. Relato de caso. *einstein* (São Paulo). 2018;16(2):eRC3961.

### Autor correspondente:

Lindiane Gomes Crisostomo  
Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi  
CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: (11) 2151-6745  
E-mail: lindymed@hotmail.com

### Data de submissão:

9/12/2016

### Data de aceite:

9/11/2017

### Copyright 2018



Esta obra está licenciada sob  
uma Licença *Creative Commons*  
Atribuição 4.0 Internacional.

years presented with a relevant deficit in growth, bone maturation, and neurological and psychomotor development. At six years of age, he had low stature (z-score -6.89), low growth rate, and low weight (z-score -7.91). He was incapable of sustaining his axial weight, had not developed fine motor skills or sphincter control, and presented with dysfunctional swallowing and language. Supplementary tests showed low IGF-11 levels, with no changes on the image of the hypothalamus-pituitary region, and bone age consistent with three-year-old children – for a chronological age of six years and one month. Growth hormone replacement therapy had a strong impact on the weight-height recovery as well as on the neurological and psychomotor development of this child.

**Keywords:** Child development; Human growth hormone; Dwarfism, pituitary; Case reports

## INTRODUÇÃO

O conceito de desenvolvimento em crianças é amplo e se refere a uma transformação complexa, contínua e progressiva, tanto física quanto psíquica. Na prática assistencial, o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) é avaliado por meio da identificação dos principais marcos, segundo a idade da criança.<sup>(1)</sup>

Os componentes do eixo do hormônio do crescimento (GH - *growth hormone*) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1 - *insulin-like growth factor 1*) estão envolvidos não apenas no crescimento, desenvolvimento e mielinização do cérebro, mas também em sua plasticidade, afetando a gênese de neurônios, astrócitos, células endoteliais e oligodendrócitos, o que se traduz em diversos efeitos cognitivos.<sup>(2)</sup>

Dados recentes sugerem que a deficiência de GH na infância pode ter um impacto mais amplo na saúde e no DNPM, mas é ainda desconhecido em que proporção o tratamento com reposição hormonal com GH pode reverter este efeito.<sup>(3)</sup> Relatamos o caso de um paciente com deficiência de GH e alteração do DNPM, bem como os resultados obtidos após início do tratamento com GH.

## RELATO DO CASO

Trata-se de um paciente acompanhado no ambulatório de endocrinologia do Programa Einstein na Comunidade de Paraisópolis até julho de 2016. Paciente do sexo masculino, com 9 anos de idade no momento deste relato, tendo sido admitido no ambulatório de pediatria aos 3 meses. Tinha como antecedentes 26 4/7 semanas de idade gestacional, peso de 910g e Apgar 9/9/10. Evoluiu com desconforto respiratório, sendo necessário suporte ventilatório prolongado, surfactante, corticoide inalatório e antibioticoterapia de amplo espectro. Foi amamentado por apenas 1 mês, tendo recebido fórmula láctea na sequência.

Como antecedentes familiares relevantes, destacam-se: cardiopatia materna, um irmão portador de hipotireoidismo subclínico, e outro com deficiência de GH, hipotireoidismo e epilepsia. Como aspecto social de destaque, apresentava adensamento familiar em comunidade com limitada condição de saneamento básico (seis moradores em domicílio de alvenaria) e baixa renda. Durante os primeiros 6 meses de vida, realizou acompanhamento ambulatorial irregular, decorrente de múltiplas e prolongadas internações.

Do primeiro ao quarto ano de vida, foi avaliado e acompanhado por diversos profissionais em função dos seguintes diagnósticos: atraso do DNPM e crises convulsivas; comunicação interatrial e derrame pericárdico; baixo ganho pômbero-estatural; displasia broncopulmonar e doença do refluxo.

Videodeglutograma realizado aos 4 anos de idade revelou disfagia orofaríngea neurogênica moderada, sendo indicada gastrostomia. Em junho de 2012, apresentou fratura espontânea de fêmur.

Durante o período, apresentou atraso significativo do desenvolvimento pômbero-estatural e neuropsicomotor, apesar das intervenções clínicas, terapêuticas e nutricionais. A figura 1 apresenta linha do tempo relacionada ao atendimento hospitalar e ambulatorial.

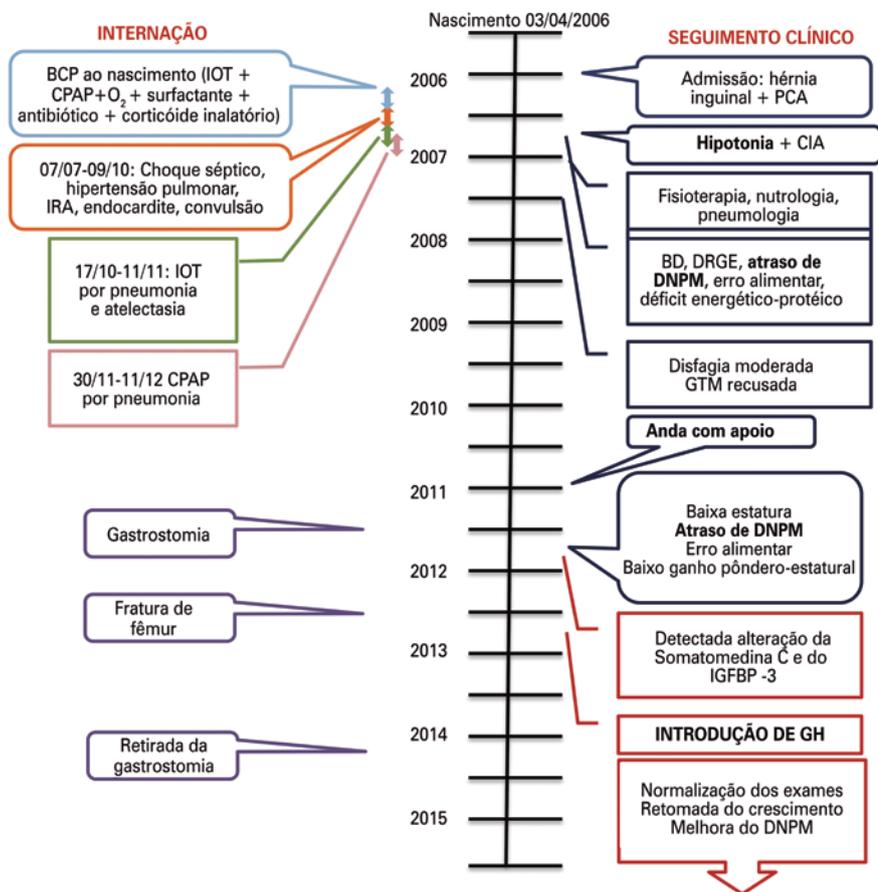
Aos 6 anos de idade, foi admitido no ambulatório de endocrinologia pediátrica, com comprimento de 82cm (escore Z de -6,89), velocidade de crescimento de 4cm/ano e peso de 8,24kg (escore Z de -7,91). Na avaliação do DNPM, observou-se incapacidade de sustentar o peso axial (atraso para sentar e andar), na habilidade motora fina (pegar objetos), no controle esfinteriano, na deglutição e na linguagem.

Exames complementares relevantes mostraram IGF1 de 28ng/mL (valor de referência: de 52 a 297ng/mL), ressonância magnética de crânio e hipófise normal, e raio X de punho para a avaliação de idade óssea compatível com 3 anos – para a cronológica de 6 anos e 1 mês. O teste da clonidina se mostrou alterado, com pico máximo de GH de 4,44ng/L.

Foi, então, iniciado tratamento com GH na dose de 0,1UI/kg/dia, seis vezes por semana, após o qual foi possível evidenciar relevante evolução das aquisições neuropsicomotoras, como controle esfinteriano no sétimo mês de terapia, da marcha sem apoio no décimo primeiro mês, e da fala no décimo quinto mês (Figura 2).

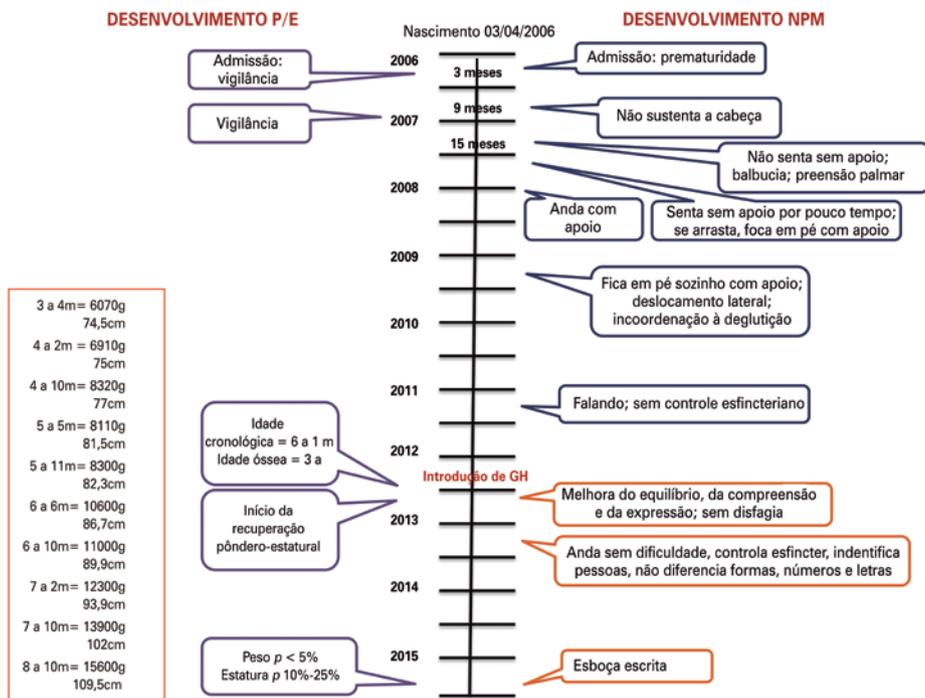
Também obteve significativa recuperação auxológica, evidenciada tanto em curva de desenvolvimento para crianças normais quanto na específica para aquelas portadoras de alterações do desenvolvimento neurológico (Figura 3).

Não houve relatos de eventos adversos relativos ao uso do medicamento.



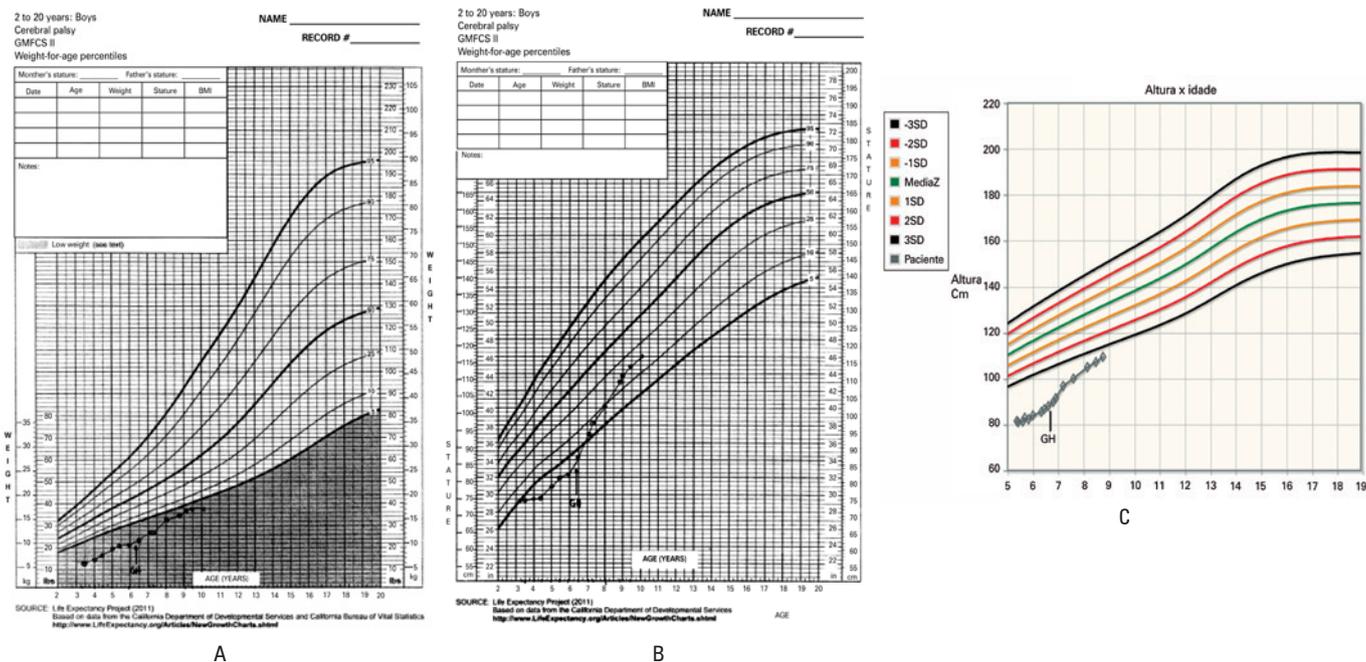
BCP: broncopneumonia; IOT: intubação orotraqueal; CPAP: pressão positiva nas vias aéreas; IRA: insuficiência renal aguda; PCA: persistência do canal arterial; CIA: comunicação interatrial; BD: broncodisplasia; DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor; GTM: gastrostomia; IGFBP: *insulin-like growth factor-binding protein*; GH: hormônio do crescimento.

Figura 1. Histórico relevante de internação hospitalar e seguimento ambulatorial da admissão até início do seguimento endocrinológico



Desenvolvimento P/E: pômbero-estatural; NPM: neuropsicomotor; a: ano; m: mês; GH: hormônio do crescimento; p: percentil.

Figura 2. Aspectos clínicos relevantes do desenvolvimento, desde a admissão



A: Percentil de peso para a idade para meninos 2-20 anos com paralisia cerebral.

B: Percentil de estatura para a idade para meninos 2-20 anos com paralisia cerebral.

C: Percentil de estatura para a idade para meninos 5-19 anos com desenvolvimento normal.

**Figura 3.** Desenvolvimento auxológico e sua relação com o início da reposição hormonal. (A) Percentil de peso para a idade para meninos de 2 a 20 anos com paralisia cerebral; (B) percentil de estatura para a idade para meninos de 2 a 20 anos com paralisia cerebral; (C) percentil de estatura para a idade para meninos de 5 a 19 anos com desenvolvimento normal. Foram utilizados como gráficos de referência para A e B: Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011;128(2):e299-307; para C: World Health Organization(WHO). WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006. 312 p.

Atualmente, com 9 anos de idade e 27 meses de tratamento com GH, cursa o terceiro ano do Ensino Fundamental, mas ainda apresenta baixo rendimento escolar, sem dificuldades de linguagem e com boa interação social (Figura 2).

## DISCUSSÃO

Relatamos o caso de um paciente com múltiplos agravos nos períodos perinatal e lactente jovem, que apresentava evolução insatisfatória, tanto no aspecto de ganho pênodo-estatural quanto do DNPM,<sup>(4)</sup> até se identificar a deficiência de GH. Apesar de várias intervenções terapêuticas, melhorias significativas apenas puderam ser observadas com o início da terapia de reposição hormonal.

Componentes do eixo GH-IGF1 têm demonstrado influenciar no desenvolvimento, na função, na regeneração e na neuroproteção de certas áreas do sistema nervoso central, com papéis bem estabelecidos na neurogênese,<sup>(3)</sup> alongação axonal e formação de oligodendrócitos, astrócitos e células da glia.<sup>(5)</sup> Estudos recentes evidenciam também diminuição de função cognitiva em crianças portadoras de deficiência de GH, sugerindo que a deficiência deste hormônio impacta em diversos

aspectos do desenvolvimento.<sup>(6)</sup> Atualmente já há evidências que suportam a hipótese de que anormalidades no eixo GH-IGF1 afetam o desenvolvimento estrutural do cérebro e do trato córtico-espinhal, levando a dificuldades na cognição e das funções motoras.<sup>(6)</sup>

O tratamento com GH recombinante interfere na plasticidade esquelética, aumentando a massa e a adaptação óssea, e promovendo alterações na arquitetura da cortical.<sup>(7)</sup>

Argente et al.,<sup>(8)</sup> publicaram o caso de três irmãs afetadas por grave deficiência do hormônio de crescimento e hipoplasia pituitária decorrente de mutação gênica. O achado inspira-nos a buscar uma causa genética para nosso paciente, uma vez que dois de seus irmãos também apresentavam alguns achados comuns como deficiência de GH, crises epiléticas e hipotireoidismo.

Clinicamente, a deficiência de hormônio de crescimento se manifesta de forma variável, acarretando desde apenas baixa estatura até quadros mais graves, como o relato de caso apresentado, com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.

Portanto, a reposição de GH vai muito além de procurar garantir uma estatura compatível com a idade, impactando na saúde e no bem-estar geral da criança. Até que ponto a reposição de GH recombinante será capaz

de reverter os efeitos deletérios da falta deste hormônio é ainda uma grande incógnita, e somente estudos controlados e de longo prazo podem nos dar estas respostas.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012 [citado 2018 Fev 20]. [Cadernos de Atenção Básica, nº 33]. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos\\_ab/caderno\\_33.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/caderno_33.pdf)
2. Aberg D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. *Endocr Dev.* 2010;17:63-76. Review.
3. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocrine Rev.* 2014;35(3):376-432. Review.
4. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley DS; CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(1):46-51.
5. Ransome MI, Goldshmit Y, Bartlett PF, Waters MJ, Turnley AM. Comparative analysis of CNS populations in knockout mice with altered growth hormone responsiveness. *Eur J Neurosci.* 2004;19(8):2069-79.
6. Molina DP, Ariwodola OJ, Linville C, Sonntag WE, Weiner JL, Brunso-Bechtold JK, et al. Growth hormone modulates hippocampal excitatory synaptic transmission and plasticity in old rats. *Neurobiol Aging.* 2012;33(9):1938-49.
7. Höglér W, Briody J, Moore B, Lu PW, Cowell CT. Effect of growth hormone therapy and puberty on bone and body composition in children with idiopathic short stature and growth hormone deficiency. *Bone.* 2005;37(5):642-50.
8. Argente J, Flores R, Gutiérrez-Arumí A, Verma B, Martos-Moreno GÁ, Cuscó I, et al. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. *EMBO Mol Med.* 2014;6(3):299-306.