

Causas genéticas de hipopituitarismo

Genetic causes of hypopituitarism

Joana Saraiva¹, Leonor Gomes², Manuela Carvalheiro³

¹ Interna do Internato Complementar de Endocrinologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE.

² Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE.

³ Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE.

Correspondência: Joana Saraiva › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE › Praceta Professor Mota Pinto › 3700-175 COIMBRA › Portugal › joanasaraiva@aeiou.pt

RESUMO

O hipopituitarismo congénito é uma condição rara que se caracteriza pela deficiência de uma ou mais hormonas secretadas pela glândula hipofisária, como resultado de mutações em factores de transcrição envolvidos na embriogénese hipofisária. A hipófise é uma glândula reguladora central do crescimento, puberdade, metabolismo e resposta ao stress. O seu desenvolvimento depende da expressão sequencial, temporal e espacial, de moléculas de sinalização e factores de transcrição. Nos últimos anos, vários modelos, experimentais e que ocorrem naturalmente, permitiram descodificar a função de muitas dessas moléculas na etiologia do hipopituitarismo congénito. Mutações nos factores de transcrição HESX1, PROP1, POU1F1, LHX4, LHX3, PITX1, PITX2, OTX2, SOX2 e SOX3 manifestam-se com défice de uma ou mais hormonas hipofisárias, em alguns casos associado a síndromes dismórficas. As deficiências hormonais isoladas podem afectar os somatotrofos, gonadotrofos ou corticotrofos. Resultam de mutações dos genes que codificam as hormonas, de factores que regulam a sua síntese ou secreção ou dos seus receptores. As deficiências combinadas podem resultar de mutações em factores de transcrição envolvidos nas etapas mais precoces do desenvolvimento hipofisário. O fenótipo é muito variável e dinâmico, podendo desenvolver-se défices hormonais adicionais com o passar do tempo. Esta revisão pretende analisar os principais genes envolvidos no desenvolvimento hipofisário e o seu papel na patogénese do hipopituitarismo.

PALAVRAS-CHAVE

Hipopituitarismo congénito; Embriogénese hipofisária; Factores de transcrição; Deficiências hormonais hipofisárias combinadas; Síndrome dismórfica.

SUMMARY

Congenital hypopituitarism is a rare condition characterized by deficiency in one or more of the hormones of the pituitary gland as a result of mutations in transcription factors involved in pituitary embryogenesis. The pituitary gland is a central regulator of growth, puberty, metabolism and stress response. Its development depends on the sequential temporal and spatial expression of transcription factors and signaling molecules. In recent years, several models, experimental and naturally occurring, have demonstrated a role for many of these molecules in the etiology of congenital hypopituitarism. Mutations in transcription factors HESX1, PROP1, POU1F1, LHX4, LHX3, PITX1, PITX2, OTX2, SOX2 and SOX3 manifests as combined or isolated pituitary hormone deficiency, in some cases associated with dysmorphic syndromes. Isolated hormone deficiencies may affect somatotrophs, gonadotrophs or corticotrophs and result from mutations of the genes of hor-

mones, of a factor that regulates their synthesis or secretion, or of their receptors. Combined deficiencies can result from mutations in transcription factors involved in the earliest stages of pituitary development. The phenotype is highly variable and dynamic, and patients may develop additional hormonal deficits over time. This review aims to analyze the main genes involved in pituitary development and its role in the pathogenesis of hypopituitarism.

KEYWORDS

Congenital hypopituitarism; Pituitary development; Transcription factors; Combined pituitary hormonal deficiencies; Dysmorphic syndrome.

INTRODUÇÃO

A glândula hipofisária é constituída pela adenohipófise (lobos anterior e intermédio) e pela neurohipófise (lobo posterior)¹⁻³. O lobo anterior é povoado por cinco tipos celulares distintos que produzem seis hormonas: somatotrofos (somatotropina, GH), lactotrofos (prolactina, PRL), gonadotrofos (hormona luteinizante, LH e hormona folículo-estimulante, FSH), tirotrofos (tirotropina ou hormona estimuladora da tiróide, TSH), corticotrofos (corticotropina ou hormona adrenocorticotrópica, ACTH)¹⁻³. O lobo posterior segrega as hormonas ocitocina e vasopressina, produzidas nos neurónios magnocelulares dos núcleos hipotál-

micos supra-óptico e paraventricular, respectivamente. O lobo intermédio é uma estrutura residual que contém melanotrofos produtores de pró-opiomelanocortina (POMC), precursora da hormona melanocito-estimulante (MSH) e endorfinas¹⁻³. Várias hormonas, estimuladoras e inibidoras, secretadas e libertadas pelo hipotálamo vão actuar a nível hipofisário e regular o eixo hipotálamo-hipófise-glândula alvo⁴.

O termo hipopituitarismo descreve a deficiência de uma ou mais hormonas hipofisárias e foi inicialmente descrito por Simmonds em 1914⁵. Panhipopituitarismo indica o comprometimento de todas as linhagens hipofisárias, embora frequentemente seja usado quando a função da hipófise posterior per-

QUADRO I: Resumo das principais características do hipopituitarismo por mutações de alguns genes envolvidos no desenvolvimento hipofisário (adaptado de Alatzoglou K, 2009)

Factor de transcrição	Localização	Transmissão	Défices hormonais	RM	Outras características
POU1F1	3p11.2	AR, AD	GH, TSH, PRL	HHA	
PROP1	5q35.3	AR	GH, TSH, LH, FSH, PRL, défice ACTH com o tempo	HHA	Pode apresentar hiperplasia transitória da hipófise anterior
HESX1	3p14.3	AR, AD	DIGH, DHHC	HHA, HPE, ACC	Displasia septo-óptica
LHX3	9q34.3	AR	GH, TSH, LH, FSH, PRL, pode haver de ACTH	HHA, N, HA↑	Limitação rotação cervical, encurtamento cervical, surdez neurosensorial
LHX4	1q25.2	AD	CHHD (GH, TSH, ACTH, de gonadotrofinas variável)	HHA, HPE	Alterações cerebrales
SOX2	3q26.33	AD (<i>de novo</i>)	HH, Deficiência de GH variável	HHA	Anoftalmia/microftalmia, atresia esofágica, alterações genitourinárias, surdez neurosensorial, diplegia
SOX3	Xq27.1	Ligado ao X	DIGH ou DHHC	HHA, HPE	Atraso mental
OTX2	14q22.3	AD	DIGH ou DHHC (GH, TSH, PRL, FSH, LH)	N, HHA, HPE	Anoftalmia bilateral, microftalmia bilateral severa
TBX19 (TPIT)	1q24.2	AR	ACTH	N	Neonatal
DAX-1	Xp21.2	Ligado ao X	HH e hipoplasia adrenal congénita	N	

AR – autossómico recessivo; AD – autossómico dominante; DIGH – défice isolado de GH; DHHC – deficiência hormonal hipofisária combinada; HH – hipogonadismo hipogonadotrófico; N – normal; HHA – hipoplasia hipófise anterior; HPE – hipófise posterior ectópica; ACC – agenesia corpo caloso.

manece intacta⁶. É uma condição rara, com uma prevalência de 45,5 casos por 100.000 e uma incidência de 4,2 casos por 100.000 por ano⁷. Existem diversas causas identificadas de hipopituitarismo. As causas congénitas são raras, com uma incidência de 1:3.000 a 1:4.000 nascimentos⁸.

O hipopituitarismo congénito pode ser causado por mutações em qualquer um dos genes envolvidos no desenvolvimento hipofisário (quadro I)^{2,9,10}. Manifesta-se como défice hormonal isolado ou combinado, quando uma ou mais hormonas estão afectadas. Em alguns casos os défices hormonais podem apresentar-se como parte de uma síndrome genética. Os avanços recentes na biologia molecular têm permitido uma melhor compreensão da embriogénese hipofisária normal e das mutações envolvidas na etiologia do hipopituitarismo congénito^{4,11}.

EMBRIOGÉNESE HIPOFISÁRIA

O desenvolvimento hipofisário ocorre precocemente durante a embriogénese e é semelhante em todos os vertebrados^{3,4}. O conhecimento actual acerca da embriogénese hipofisária resulta de estudos experimentais em modelos animais (sobretudo no rato), que permitiram categorizar os genes necessários ao desenvolvimento e função hipofisárias¹⁰. A hipófise tem uma dupla origem embrionária na ectoderme oral (lobo anterior e lobo intermédio) e no diencéfalo ventral ou ectoderme neural (lobo posterior)^{2-4,11,12}. O seu desenvolvimento ocorre numa sequência de eventos bem definida que inclui:

- 1) Formação do placódio hipofisário, por volta das 4-6 semanas, no tecto da cavidade oral primitiva e que contacta com o pavimento do diencéfalo ventral;
- 2) Invaginação da ectoderme oral e formação da bolsa de Rathke rudimentar com evaginação do diencéfalo ventral, que forma a hipófise posterior;
- 3) Formação da bolsa de Rathke definitiva;

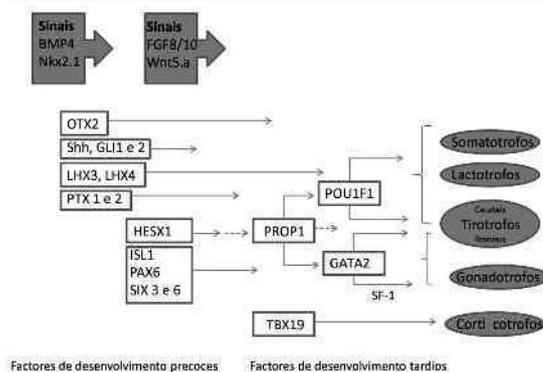
- 4) Diferenciação espacial e temporal das diferentes linhagens celulares que formam a hipófise anterior adulta.

Às sete semanas a vasculatura hipofisária anterior começa a desenvolver-se e por volta das vinte semanas o sistema porta-hipofisário está estabelecido¹. À excepção dos lactotrofos, a diferenciação celular major da glândula hipofisária ocorre durante as primeiras doze semanas¹. Os corticotrofos identificam-se às 6 semanas e a ACTH às 7 semanas, os somatotrofos às 8 semanas. Às 12 semanas, os tirotrofos expressam TSH e os gonadotrofos LH e FSH. Inicialmente a prolactina, em conjunto com a GH, é expressa nos mamossomatotrofos. A expressão de prolactina pelos lactotrofos bem diferenciados só é evidente depois das 24 semanas¹. A expressão espacial e temporal coordenada de moléculas sinalizadoras e de factores de transcrição é fundamental para a complexa cascata genética do comprometimento de órgão, diferenciação e proliferação celulares^{3,11,13}.

SINAIS MORFOGENÉTICOS E FACTORES DE TRANSCRIÇÃO

A indução e formação da bolsa de Rathke depende de sinais indutores sequenciais do diencéfalo². As moléculas sinalizadoras permitem a expressão de factores de transcrição que vão determinar a diferenciação das células hipofisárias (figura 1)². A expressão da BMP-4 (*bone morphogenetic pro-*

FIGURA 1: Expressão de moléculas sinalizadoras e factores de transcrição necessários para o desenvolvimento hipofisário (adaptado de Romero C] et al, 2011)



tein 4) e da TTF1 (*thyroid transcription factor 1*) ou Nkx2.1, no diencéfalo ventral, em conjunto com o Shh (*Sonic hedgehog homologue*) da ectoderme neural iniciam a formação do primórdio da bolsa de Rathke^{4,12}. A sinalização pelo FGF 8 (*fibroblast growth factor 8*), FGF10 (*fibroblast growth factor 10*) e Wnt5a (*Wingless 5a*) em conjunto com os factores de transcrição precoces GLI1 e GLI2, LHX3 (*LIM hoemobox protein 3*), PITX1 e PITX2 direccionam a progressão do desenvolvimento embrionário resultando no desenvolvimento das células hipofisárias progenitoras¹². Estes eventos são seguidos pela expressão de HESX1, SIX3, SIX 6, ISL1 e PAX6, importantes para o desenvolvimento, proliferação e migração celulares¹⁰. Os genes SOX são expressos por todo o sistema nervoso central e parecem ser importantes para a morfogénese apropriada da bolsa de Rathke³. HESX1 ou RPX (*Rathke pouch homeobox*) é também um marcador precoce, fundamental na determinação e diferenciação da glândula⁴. A sua expressão mantém-se exclusivamente na bolsa de Rathke até a sua atenuação permitir a expressão máxima do PROP1 (*prophet of Pit1*), fundamental para a diferenciação espacial e terminal dos tipos celulares hipofisários específicos¹². O PROP1 ajuda a induzir a expressão do POU1F1 (também conhecido como PIT1) que leva à diferenciação terminal dos somatotrofos, lactotrofos e tirotrofos caudais. Subsequentemente, a expressão de GATA2, a activação de SF1 (*steroidogenic factor 1*) e DAX-1 são importantes para a diferenciação dos tirotrofos rostrais e dos gonadotrofos. O comprometimento da linhagem corticotrófica, apesar de ocorrer mais precocemente, é independente das linhagens determinadas pelo POU1F1¹. A expressão do TBX19 (ou TPIT) nas células produtoras de POMC, regula a diferenciação dos corticotrofos¹².

As mutações de genes implicados nos estádios mais precoces do desenvolvimento hipofisário resultam em síndromes que combinam hipopituitarismo, defeitos extra-hipofisários e da linha média². No outro extremo

situam-se as mutações de genes necessários para a diferenciação de cada um dos tipos celulares, que resultam em défices hormonais isolados². Muitos dos factores codificados por estes genes para além de serem cruciais para o desenvolvimento hipofisário são também importantes para a sobrevivência celular, assim, o fenótipo clínico inicial pode progredir, em alguns doentes, para deficiências hormonais adicionais¹¹.

ETIOLOGIA DAS DEFICIÊNCIAS HORMONAIS HIPOFISÁRIAS COMBINADAS

DEFICIÊNCIAS HORMONAIS HIPOFISÁRIAS COMBINADAS ASSOCIADAS A SÍNDROMES DISMÓRFICAS

Displasia septo-óptica (DSO) e variantes

A DSO é uma condição rara, muito heterogénea, definida pela presença de pelo menos dois de três critérios: 1) hipoplasia do nervo óptico; 2) malformações cerebrais da linha média; 3) hipoplasia hipofisária com hipopituitarismo variável^{2,4,9}. Cerca de 30% dos afectados manifestam a tríade completa, 62% têm algum grau de hipopituitarismo e em 60% há ausência de septo pelúcido^{2,4,9}. As alterações endócrinas evoluem com o tempo, com perda progressiva de função^{2,3}. O mais comum é a deficiência de GH, seguida pelas deficiências de TSH e ACTH e, muito raramente, de vasopressina. A secreção de gonadotrofinas raramente está preservada². A etiologia desta síndrome é, provavelmente, multifactorial com uma combinação de factores genéticos e ambientais^{2,4}. Mutações nos genes HESX1, SOX2 e SOX3 poderão estar implicadas, embora na maior parte dos casos não se consiga identificar alguma mutação².

Mutações no gene HESX1

O factor de transcrição HESX1 é um dos marcadores mais precoces do desenvolvimento embrionário da hipófise primordial e desempenha um papel crucial na determi-

nação e diferenciação iniciais da glândula². A sua expressão começa a desaparecer a partir da décima segunda semana, o que é fundamental para a activação de outros genes, como o PROP1, e consequente diferenciação celular progressiva². Várias mutações autossómicas dominantes (AD) e recessivas (AR) foram identificadas, com manifestações clínicas variáveis, sem correlação genótipo-fenótipo bem estabelecida². As mutações heterozigóticas estão associadas a fenótipos menos severos, caracterizados, nas formas clássicas, por deficiência idiopática de GH com hipófise posterior ectópica ou não descida⁹. No geral a frequência de mutações HESX1 na DSO é baixa (<1%)^{2,4}. No entanto, estudos recentes, ao evidenciar a sua interacção com outros factores de desenvolvimento hipofisário (por exemplo, SIX3, PROP1, entre outros), salientam a complexidade da sua função no desenvolvimento hipofisário¹⁰.

Mutações nos genes SOX2 e SOX3

Os genes SOX2 e SOX3 são marcadores precoces das células germinativas embrionárias e a sua expressão diminui à medida que a diferenciação celular progride². As mutações heterozigóticas no SOX2 estão associadas a anofthalmia/microftalmia, atraso do desenvolvimento, dificuldades na aprendizagem, atresia esofágica e anomalias genitais^{2,9}. Os indivíduos afectados apresentam também hipoplasia da hipófise anterior e hipogonadismo hipogonadotrófico^{2,9}. Os indivíduos do sexo masculino com mutações no gene SOX3 apresentam graus variáveis de hipopituitarismo e hipoplasia infundibular, hipófise posterior ectópica ou não-descida, anomalias do corpo caloso com ou sem atraso mental^{2,9}.

Mutações no gene OTX2

OTX2 é um factor de transcrição expresso precocemente nas células da neuroectoderme anterior do prosencéfalo e mesencéfalo, que também desempenha uma função no desenvolvimento ocular¹². Apesar das

mutações neste gene estarem geralmente associadas a malformações oculares (anofthalmia, microftalmia), vários estudos descrevem a presença de alterações na estrutura e função hipofisárias em cerca de 30% dos doentes¹⁰. As várias mutações conhecidas estão associadas a um amplo espectro de fenótipos¹⁰. Estudos recentes parecem indicar um efeito negativo do gene OTX2 mutado na activação do HESX1 e o desenvolvimento subsequente de deficiências hormonais combinadas¹².

Hipopituitarismo com alterações na espinal medula (LHX3)

A expressão do LHX3 é detectada precocemente na bolsa de Rathke, na espinal medula e nos neurónios motores e persiste na hipófise adulta^{3,9,12}. É essencial para a formação dos gonadotrofos, tirotrofos, somatotrofos e lactotrofos³. As mutações homozigóticas do LHX3 são uma causa rara de hipopituitarismo, com uma incidência de 2,2% nos doentes com deficiências hormonais hipofisárias combinadas¹². Os indivíduos afectados apresentam um fenótipo endócrino semelhante ao que ocorre nas mutações do PROP1 (défice de GH, TSH, LH, FSH e PRL) associado a coluna cervical curta e rígida com limitação na rotação cervical e do tronco^{3,9}. Recentemente foi descrita a deficiência de ACTH². A morfologia hipofisária é variável, a hipófise anterior pode estar diminuída ou alargada, simulando a presença de um microadenoma^{2,3}.

Hipopituitarismo com alterações cerebelosas (LHX4)

O LHX4 pertence à mesma família do LHX3 e a sua expressão ocorre no córtex, na hipófise e na espinal medula¹². Enquanto o LHX4 é necessário para a proliferação das células precursoras de linhagem, o LHX3 é necessário para estabelecer o destino dessas células¹⁰. As mutações heterozigóticas LHX4 são raras e resultam em graus variáveis de hipopituitarismo com défices de GH, TSH,

ACTH e gonadotrofinas². Podem estar associadas a sela turca hipoplásica, malformação das amígdalas cerebelosas e malformação de Chiari^{2,4}. Recentemente, a descoberta de uma nova mutação sugere e possibilidade de uma relação funcional entre o LHX4 e o POU1F1^{10,12}.

Outras síndromes

Holoprosencefalia e genes *GLI*

Condição heterogénea que pode estar associada com defeitos nasais, oculares, do corpo caloso, hipotálamo e hipófise. A diabetes insípida é a endocrinopatia associada mais frequente, embora deficiências de hormonas da hipófise anterior também possam ocorrer². Foram identificadas mutações heterozigóticas no *GLI2* em alguns doentes com holoprosencefalia⁴. Os genes *GLI* estão implicados na mediação do sinal *SHH*. Indivíduos com mutações *GLI2* apresentam alteração na função hipofisária, defeitos craniofaciais variáveis, polidactilia, narina e incisivo central únicos, agenesia parcial do corpo caloso, entre outras^{2,4}.

Síndrome de Rieger (*PITX2*)

Síndrome heterogénea, de transmissão AD, que se caracteriza por malformação do compartimento anterior do olho, hipoplasia dentária, protuberância umbilical e alterações cerebrais. Resulta de mutações heterozigóticas no gene *PITX2*². Estes doentes podem apresentar hipoplasia da hipófise anterior mas ainda não está descrito nenhum caso com deficiência hormonal associada^{2,3}.

DEFICIÊNCIAS HORMONAIS HIPOFISÁRIAS COMBINADAS NÃO-SINDRÓMICAS

Mutações *PROP1*

A expressão de *PROP1* inicia-se na bolsa de Rathke na décima semana, exhibe um pico na décima segunda e desaparece por volta da décima quinta semana². Actua como repressor transcricional da expressão de

HESX1 e como activador da expressão de *POU1F1*. A correcta repressão temporal do *PROP1* é fundamental para a determinação do *POU1F1*, mas também está envolvida no estabelecimento de outras linhagens. A sobre-expressão deste gene resulta no atraso da diferenciação dos gonadotrofos, défice transitório de gonadotrofinas e atraso pubertário². O papel do *PROP1* no desenvolvimento embrionário foi demonstrado em ratos anões Ames portadores de mutação *PROP1*. Nestes animais verificou-se ausência de desenvolvimento das linhagens celulares determinadas por este factor (somatotrofos, lactotrofos e tirotrofos) manifestando-se por défices de GH, PRL e TSH, bem como diminuição da expressão de gonadotrofinas e níveis reduzidos de LH e FSH². Mutações recessivas no gene *PROP1* são a causa mais comum de deficiências hormonais hipofisárias combinadas no ser humano, especialmente nos casos familiares (até 50%)^{2,3,9}. A mutação mais frequente, identificada em 50 a 72% dos casos, é uma deleção 2-pb no exão 2 que origina uma proteína truncada (s109X), mas várias outras mutações já foram descritas^{2,3,9,14}. O espectro de deficiências hormonais e a sua evolução é muito variável. A maioria dos doentes apresenta deficiência de GH precocemente, embora Arroyo A et al tenha descrito um caso de crescimento normal e estatura final normal num portador de mutação *PROP1* não tratado^{2,9,15}. O défice de TSH é muito variável, podendo não se manifestar à nascença. O défice de gonadotrofinas pode manifestar-se ao nascimento com micropénis e criptorquidia, ausência de puberdade ou desenvolvimento pubertário normal com infertilidade^{2,3,9}. Apesar de não ser expresso nos corticotrofos, o *PROP1* parece ser necessário para a manutenção desta população^{2,4}. Os níveis de ACTH e cortisol são normais no nascimento, mas parecem diminuir com a idade, o que implica a necessidade de uma vigilância periódica destes doentes³. A hipófise anterior pode ter dimensões variáveis. Em alguns doentes

observa-se aumento do seu tamanho, sugestivo da presença de tumor mas que acaba por regredir com o tempo originando uma sela turca parcialmente vazia^{2,9}.

Mutações POU1F1

POU1F1 é um factor de transcrição específico da hipófise, com expressão relativamente tardia mas que persiste durante toda a vida^{2,3}. A sua expressão está restrita à hipófise anterior e é essencial para a diferenciação dos somatotrofos, lactotrofos e tirotrofos e subsequente expressão dos genes GH1, prolactina e β -TSH^{2,12}. Foram já descritas 27 mutações, 22 recessivas e 5 dominantes³. O espectro de deficiências hormonais é variável e geralmente mais severo comparativamente com as mutações PROP1³. O défice de GH e PRL ocorre precocemente, o de TSH pode manifestar-se posteriormente na infância. A ressonância magnética demonstra uma hipófise anterior normal ou de reduzidas dimensões, hipófise posterior e infundíbulo normais^{2,3,9}. Recentemente foi descoberto um novo factor regulador hipofisário, denominado Atbf1, que poderá estar envolvido na expressão e regulação do POU1F1. Ratinhos com mutações Atbf1 apresentam expressão diminuída de POU1F1, GH e β -TSH¹⁰.

DEFICIÊNCIAS HORMONAIS ISOLADAS

Para além dos genes envolvidos na deficiência hormonal hipofisária combinada, foram já caracterizadas mutações em vários genes responsáveis pela produção de determinadas hormonas isoladamente. Apesar da maioria dos indivíduos portadores destas

mutações apresentar deficiência de uma única linhagem, vários estudos demonstram a presença simultânea de outros défices hormonais, a presença de defeitos anatómicos ou o desenvolvimento posterior de outros défices¹². O défice de somatotropina é o mais frequente. O défice isolado de TSH é muito raro e pode ser consequência de mutações nos genes do receptor TRH ou β -TSH⁴. Estão descritos apenas cinco casos de défice isolado de ACTH associados a mutações no gene POMC, PC1 ou TBX19/TPIT⁴.

DEFICIÊNCIA DE SOMATOTROPINA

A deficiência de somatotropina tem uma incidência de 1:4000-1:10000 nascimentos e 5 a 30% dos casos são familiares⁴. Cerca de 12,5% dos doentes apresentam mutação no gene GH1². Mutações nos genes do receptor da hormona libertadora de GH (GHRHR) e dos factores de transcrição SOX 3 e HESX1 são também conhecidas². Existem quatro formas descritas de deficiência congénita isolada de somatotropina (quadro II).

HIPOGONADISMO

HIPOGONADOTRÓFICO ISOLADO

O hipogonadismo hipogonadotrófico isolado é quatro vezes mais frequente no sexo masculino, com uma incidência variável entre 1:10000-1:86000 nascimentos⁴. Vários genes foram já identificados (quadro III) e cerca de 30% dos casos são explicados por mutações em onze genes¹⁶. No entanto, a base genética da maioria dos casos permanece por esclarecer e, provavelmente envolve mais do que um gene e a interacção com factores ambientais^{16,17}. O défice parcial ou total de olfacto (anosmia) está presente em cerca de 60% destes doentes, constituindo a síndrome

QUADRO II: Formas genéticas de deficiência congénita isolada de somatotropina (adaptado de Alatzoglou K, 2009)

Tipo	Transmissão	Fenótipo	Gene
IA	AR	GH indoseável, anticorpos anti-GH após tratamento	GH1
IB	AR	GH diminuída, sem anticorpos	GH1, GHRH
II	AD	Baixa estatura menos severa, fenótipo variável	GH1
III	Ligada ao X	Agamaglobulinemia/hipogamaglobulinemia	Desconhecido (SOX3?)

AD – autossómica dominante; AR – autossómica recessiva.

QUADRO III: Bases genéticas do hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (adaptado de Bianco and Kaiser, 2009)

Gene	Produto do gene	Transmissão	% de casos total
<i>Síndrome de Kallman (~60% do total)</i>			
KAL1	Anosmina 1	Ligada ao X	3-6
FGFR1	Receptor do factor de crescimento dos fibroblastos 1	AD	6
FGF8	Factor de crescimento dos fibroblastos 8	AD	<2
PROK2, PROKR2	Procinetina 2, receptor procinetina 2	AR	3-6
CHD7	Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 7	Não identificado	6
<i>Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado sem anosmia (~40% do total)</i>			
GNRHR	Receptor GnRH	AR	6,5-16
KISS, KISS1R	Kisspeptin 1, receptor KISS 1	AR	2
TAC3, TACR3	Neurocinina B, receptor neurocinina B	AR	Desconhecida
LEP, LEPR	Leptina, receptor leptina	AR	<2
PCSK1	Convertase neuroendócrina 1	AR	<2

AD – autossómica dominante; AR – autossómica recessiva.

me de Kallman^{4,17}. As mutações associadas com esta síndrome codificam proteínas envolvidas na regulação da migração dos neurónios olfactivos e produtores de GnRH, como é o caso da anosmina, codificada pelo gene KAL1¹⁷. Nos indivíduos sem alterações olfactivas, os mecanismos moleculares são múltiplos e podem envolver genes que regulam o desenvolvimento e a secreção ou acção da GnRH¹⁷. Clinicamente caracteriza-se por atraso ou ausência do desenvolvimento sexual associado a níveis inapropriadamente reduzidos de gonadotrofinas e esteróides sexuais.

O factor de transcrição DAX1 é expresso em vários tecidos, nomeadamente no hipotálamo e hipófise e interage com o SF-1, fundamental para o desenvolvimento gonadal e adrenal⁴. Mutações no DAX-1 causam hipogonadismo hipogonadotrófico e hipoplasia adrenal congénita que pode originar crise adrenal severa no período neonatal⁴.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA E SEGUIMENTO

As manifestações clínicas resultam do somatório dos défices hormonais presentes. No período neonatal precoce são, em geral, inespecíficas incluindo hipoglicemia, icterí-

cia prolongada e má evolução ponderal³. O quadro clínico pode ser grave nos casos em que ocorre défice de ACTH. Os recém-nascidos do sexo masculino podem apresentar micropénis e criptorquidia. Após este período as manifestações clínicas só se tornam mais evidentes a partir do primeiro ano de vida, no caso de défice de GH ou na puberdade, face ao atraso de desenvolvimento pubertário. Na ausência de um elevado nível de suspeição clínica, o diagnóstico é frequentemente adiado: apesar de até 52% dos doentes com hipopituitarismo apresentarem complicações pós-natais, o diagnóstico neonatal precoce só é feito em 23% dos casos².

Actualmente e apesar dos grandes avanços no esclarecimento dos mecanismos de desenvolvimento hipofisário, no contexto de deficiência hormonal hipofisária, o diagnóstico de mutações é ainda raro⁴. Reynaud et al testou cinco das mutações mais frequentes (POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4 e HESX1) em 195 doentes. Apenas 13,5% dos doentes apresentava mutação. Quando considerava os casos familiares a prevalência aumentava para 52,4%¹⁸. O diagnóstico do hipopituitarismo, independentemente da sua etiologia, baseia-se em doseamentos hormonais basais, provas de estimulação e exames imagiológicos (principalmente a ressonância magnética). A

realização do estudo genético deve ser considerada quando a suspeita clínica, analítica e imagiológica da presença de mutações é elevada. O amplo espectro de fenótipos possível dificulta a criação de um algoritmo de diagnóstico genético linear⁴. Apesar da importância do estudo genético na abordagem do hipopituitarismo congénito permanecer por estabelecer a sua utilização pode conduzir a um diagnóstico precoce e reduzir a morbi-mortalidade³. Por exemplo, a detecção de mutações PROP1 ou HESX1 pode alertar para a possível evolução de deficiência de cortisol e no caso da presença de uma glândula hipofisária aumentada a detecção de mutações PROP1 ou LHX3 permite fazer o diagnóstico diferencial com lesões tumorais e evitar assim a realização de uma intervenção cirúrgica desnecessária³. Para além disso, a documentação de uma mutação coloca o doente, teoricamente, em maior risco de progredir para outras deficiências hormonais e, como tal a vigilância e rastreio de défices hormonais adicionais pode potencialmente reduzir a morbilidade⁴. O diagnóstico antenatal não é considerado pertinente uma vez que é uma condição com tratamento disponível³.

por identificar. Um dos grandes desafios colocados na compreensão da genética do hipopituitarismo resulta da grande variabilidade de fenótipos e da sua evolução com o tempo. É necessário um elevado nível de suspeição com base em parâmetros clínicos, analíticos e imagiológicos mas o diagnóstico e tratamento precoces podem evitar a morbilidade associada aos défices hormonais hipofisários. No futuro, os avanços na terapia génica poderão eliminar a necessidade de terapêutica hormonal de substituição crónica e fornecer uma potencial oportunidade de cura¹⁰.

CONCLUSÃO

O hipopituitarismo congénito é uma condição rara. Nas últimas décadas a investigação nesta área, principalmente com o auxílio de modelos animais, tem permitido uma maior compreensão dos mecanismos de desenvolvimento hipofisário. A elucidação de várias mutações em genes de moléculas sinalizadoras e factores de transcrição permitiu a identificação de vários fenótipos que combinam uma ou mais deficiências hormonais hipofisárias ou estão associados a síndromes dismórficas. A reduzida prevalência das mutações já conhecidas, especialmente nos casos esporádicos, faz suspeitar da existência de vários outros factores ainda

BIBLIOGRAFIA

1. Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11ª edição. Saunders Elsevier. 2008, 177-261
2. Alatzoglou K, Dattani M. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestations in the neonatal period. *Early Hum Dev* 2009; 85(11): 705-12
3. Mehta A, Dattani MT. Development disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(1): 191-206
4. Dattani M. Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. *Horm Res* 2004; 62 (suppl 3): 1-13
5. Schneider H, Aimaretti G, Kreitschamm-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369: 1461-70
6. Toogood A, Stewart P. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 235-261
7. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in north-western Spain. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2001; 55: 735-40
8. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A et al. Clinical and genetic aspects of combined pituitary hormone deficiencies.
9. Kelberman D, Dattani M. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res* 2007; 68(suppl 5): 138-144
10. Romero C, Pine-Tadwell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Mol Endocrinol* 2011; 46 (3): R93-R102
11. Radovick S, Romero C. States of pituitary hypofunction. *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. Roy Weiss, Samuel Refetoff. Academic Press. First edition 2010
12. Romero C, Nesi-França S, Radovick S. The molecular basis of hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20(10): 506-516
13. Kelberman D, Rizzoti L, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocr Rev* 2009; 30(7): 790-829
14. Lemos M et al. PROP1 gene analysis in Portuguese patients with combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 479-485
15. Arroyo A, Pernasetti F, Vasilyev VV, Amato P, Yen SS, Mellon PL. A unique case of combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation (R120C) associated with normal height and absent puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 283-91
16. Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, Sykiotis GP. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res* 2010; 39: 142-153
17. Bianco S, Kaiser U. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(19): 569-576
18. Reynaud R et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3329-3336