

IGF-1: Importância no diagnóstico e monitorização terapêutica da patologia endócrina

GF-1: Importance on diagnosis and monitorization of endocrine diseases

Jacinta Santos¹, Isabel Paiva², Fátima Leitão³, Manuela Carvalheiro⁴

¹ Interna Complementar de Endocrinologia

² Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia

³ Assistente Hospitalar Graduada de Patologia Clínica - Laboratório de Hormonologia, Serviço de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E., Coimbra

⁴ Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E., Coimbra

Correspondência: Jacinta Santos › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo - HUC, EPE › Praceta Mota Pinto, 3000-075 Coimbra › ja7santos@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 04/01/2010, revisto em 25/01/2010 e aceite para publicação em 25/06/2010.

RESUMO

A Hormona de Crescimento (GH) exerce efeitos directos nos tecidos periféricos, assim como efeitos indirectos através da IGF-1. Devido à capacidade de ligação a proteínas de alta afinidade (IGFBPs), a IGF-1 possui uma semi-vida mais duradoura que a maioria das hormonas polipeptídicas. A sua concentração sérica depende sobretudo do estado nutricional e da secreção de GH, embora factores como a idade, sexo, factores genéticos e patologias crónicas associadas tenham alguma influência.

Devido à pulsatilidade da secreção de GH, a avaliação da sua produção é uma tarefa complexa. Os testes de estimulação, nomeadamente a prova da hipoglicemia insulínica e a prova da clonidina, são considerados os métodos de eleição para estabelecer o diagnóstico de deficiência de GH. Devido à estabilidade da IGF-1, o seu doseamento assume extrema relevância como adjuvante no diagnóstico desta patologia.

Em crianças, a eficácia da terapêutica com GH é avaliada através do crescimento linear. Na população adulta, os estudos revelam efeitos benéficos na qualidade de vida, composição corporal, densidade mineral óssea e risco cardiovascular. A monitorização dos valores da IGF-1 permite avaliar a adesão à terapêutica. A titulação da dose de GH de acordo com os valores de IGF-1 previne elevações da IGF-1 acima dos valores de referência, reduzindo a possibilidade de efeitos adversos do tratamento.

Na acromegalia, o valor da IGF-1 correlaciona-se com a hipersecreção de HC, constituindo o método com maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico, uma vez que o seu nível se encontra persistentemente elevado. A eficácia da terapêutica médica ou cirúrgica da acromegalia está associada à normalização da GH e IGF-1 sérica, embora possa ocorrer discordância entre a GH e a IGF-1 em alguns doentes. A manutenção de valores elevados de IGF-1 está associada a um aumento da taxa de mortalidade. Este facto justifica a importância das terapêuticas instituídas com o objectivo de normalizar a IGF-1, o que permitirá reduzir a mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE

Hipófise; Eixo Somatotrófico; IGF-1; Deficiência de Hormona de Crescimento; Acromegalia; Diagnóstico; Monitorização do Tratamento da Acromegalia.

ABSTRACT

Growth Hormone (GH) has direct and indirect effects at the peripheral tissues, through the action of IGF-1. Because of its ability to bind to high affinity proteins (IGFBPs), IGF-1 has a substantially longer half-life than many polypeptide hormones. Serum IGF-1 concentration depends primarily on nutritional status and GH secretion, although other factors such as age, gender, genetic factors and associated chronic diseases have also some influence.

The stimulation tests, namely the insulin tolerance test and the clonidine test, are considered the gold standard used to diagnose GH deficiency. Due to the pulsatility of the GH secretion, assessment of whether GH production is insufficient is a complex task. Because of IGF-1 stability, its measurement presents great relevance as adjuvant to the diagnosis of the situation.

In children, the efficacy of GH therapy is evaluated through the linear growth. In the adult population, this evaluation is performed by indirect effects: improvement in the quality of life, body composition, bone density and cardiovascular risk factors. In these cases, IGF-1 monitoring allows the evaluation of patient's compliance to the treatment. GH dose titration according to IGF-1 levels prevents its elevation above the reference range, which could increase the adverse effects.

In acromegaly, IGF-1 correlates well with GH hypersecretion, and is considered the most sensitive and specific test in diagnosis, since its measurement is persistently elevated. Successful medical or surgical treatment of acromegaly is usually associated with normalisation of serum IGF-1, but in some patients there is discordance between GH and IGF-1. The maintenance of high levels of IGF-1 is associated with excess mortality. This fact justifies the importance of the therapeutic measures aiming at normalising IGF-1 and reducing the mortality rate.

KEY-WORDS

Pituitary; Somatotropic Axis; IGF-1; Growth Hormone Deficiency; Acromegaly; Diagnosis; Monitoring of Acromegaly Treatment.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico das patologias resultantes da alteração da secreção da hormona de crescimento (GH) baseia-se no doseamento da concentração de IGF-1 (Insulin-like growth factor-1). O seu doseamento sérico revelou ser extremamente útil, quer no rastreio da deficiência de GH em crianças e adultos, quer na confirmação do diagnóstico de acromegalia. Paralelamente, a IGF-1 é também útil na monitorização da resposta ao tratamento com GH, em crianças e adultos, e na monitorização da resposta às terapêuticas instituídas em doentes com acromegalia.¹

A GH é produzida e libertada pelas células somatotróficas da hipófise anterior de modo pulsátil, com grandes flutuações nas suas concentrações séricas ao longo do dia.²

Um valor elevado de GH pode representar um pico hormonal num indivíduo normal, do mesmo modo que um valor dentro dos limites da normalidade pode representar um momento de secreção mínima num doente com acromegalia. Deste modo, o doseamento basal da GH tem um valor muito limitado, tornando necessário desenvolver doseamentos alternativos.²

Uma das principais acções biológicas da GH é a estimulação da produção de IGF-1 nos diversos tecidos, nomeadamente no fígado (cerca de 70% da IGF-1 circulante tem origem hepática)³. A secreção hepática de IGF-1 é relativamente constante ao longo do dia, permitindo que o seu doseamento numa amostra única de sangue, seja extremamente útil no rastreio de um caso suspeito de acromegalia ou deficiência de GH.^{2,3,4}

IGFPs

No sangue periférico, cerca de 80% da IGF-1 total encontra-se ligada a seis tipos distintos de proteínas, as IGFBPs (IGF-binding proteins), que contribuem para a manutenção da IGF-1 em circulação, durante várias horas.^{3,5} A IGF-1 restante circula ligada a outras proteínas, sendo que menos de 1% circula na forma livre.³ Devido à ligação às IGFBPs, proteínas com elevada afinidade, muitas das variáveis que influenciam a concentração de GH (libertação pulsátil, exercício, flutuação dos níveis glicémicos, privação nutricional) têm efeitos mínimos na IGF-1¹. As IGFBPs funcionam como um sistema de reserva hormonal, modulando a libertação de IGF-1 para os tecidos. Estas proteínas interferem no doseamento da IGF-1, daí que o procedimento técnico de um bom doseamento da IGF-1 deve incluir o pré-tratamento do soro para que estas possam ser extraídas.²

A IGFBP-1 é regulada pela insulina, e a sua concentração plasmática tem uma relação inversa com a da GH. Como consequência, os níveis de IGFBP-1 são baixos em indivíduos com acromegalia, quando comparados com indivíduos controlos, elevando-se após o tratamento desta patologia. Do mesmo modo, a síntese de IGFBP-2 é também inibida pela GH. Entre todas as IGFBPs, a mais estudada é a IGFBP-3, uma vez que a sua produção é influenciada pela GH e IGF-1. No entanto, em comparação com outros parâmetros bioquímicos, o seu doseamento revelou ser pouco sensível no diagnóstico e monitorização da actividade da doença em doentes com acromegalia. O doseamento das IGFBP-4, 5 e 6 não apresentam actualmente relevância clínica na abordagem laboratorial da patologia hipotálamo-hipofisária.²

Sub-unidade ácido-lábil (ALS)

No sangue periférico, a IGF-1 circula fundamentalmente sob a forma de um comple-

xo ternário, em conjunto com a IGFBP-3 e a sub-unidade ácido-lábil (ALS). A ALS é uma proteína glicosilada que não se liga directamente à IGF-1, mas é necessária para a formação do complexo ternário, cuja função é aumentar a semi-vida da IGF-1 para cerca de quinze horas, mantendo os seus níveis constantes na circulação. Deste modo, a ALS é também dependente da GH, sendo avaliada como marcador da produção diária de GH. As potenciais vantagens do seu doseamento seriam a manutenção de níveis séricos constantes ao longo do dia e uma menor dependência dos factores que interferem no doseamento de IGF-1 e IGFBP-3.²

FACTORES QUE INFLUENCIAM AS CONCENTRAÇÕES DE IGF-1

1. Factores genéticos:

A IGF-1 resulta da transcrição de um gene localizado no cromossoma 12. Esta proteína essencial actua através da ligação a um receptor específico, com características semelhantes ao receptor da insulina.

Estudos efectuados em gémeos monoziogóticos e dizigóticos, demonstraram a importância dos factores genéticos na determinação dos níveis de IGF-1. Observou-se uma elevada correlação no doseamento da IGF-1 nos gémeos monoziogóticos comparativamente aos dizigóticos, com os factores ambientais a representarem um pequeno papel. Os polimorfismos identificados na região promotora do gene IGF-1 têm sido apontados como justificação. A título de exemplo, os portadores do alelo 192 apresentam um maior peso ao nascimento, maior peso corporal e níveis de IGF-1 mais elevados.³ Em contraste, os factores ambientais têm maior relevância na determinação dos níveis de insulina e IGFBP-1.

2. Factores fisiológicos:

A IGF-1, embora seja dependente fundamentalmente da GH, é também regulada

por diversos factores, nos quais se incluem a idade, o sexo, o aporte nutricional, as hormonas tiroideias, os estrogénios, o cortisol e os níveis de IGF-BPs.^{1,6}

A **idade** é um factor determinante dos níveis de IGF-1. Verifica-se um aumento progressivo desde o nascimento até a puberdade, momento a partir do qual os níveis começam a declinar com o avançar da idade. Na puberdade, com a aceleração do crescimento, a taxa de secreção de GH aumenta cerca de três vezes, ocorrendo paralelamente um aumento de cerca de duas a três vezes na secreção de IGF-1.⁷ Pelos motivos apontados, é necessário estabelecer valores de referência e interpretar os doseamentos de IGF-1 de acordo com o grupo etário.^{3,8}

No decurso do processo de envelhecimento, ocorrem diversas alterações que contribuem para o declínio da GH e IGF-1, nomeadamente: modificações da resposta das células somatotróficas ao estímulo da GHRH e à inibição da somatostatina e alterações da composição corporal, exercício, dieta e sono. Embora os mecanismos subjacentes não estejam perfeitamente esclarecidos, provavelmente envolvem os factores atrás referidos.⁷

A investigação clínica tem demonstrado a ocorrência de uma diminuição da secreção de GH em idosos saudáveis, comparativamente aos adultos. As alterações da GH resultantes do envelhecimento incluem uma redução da frequência dos picos de secreção, da sua semi-vida e da taxa de secreção diária.⁷

A influência do **sexo** nos níveis de IGF-1 não está totalmente esclarecida. No entanto, está comprovado que a relação da GH com a IGF-1 é também determinada pelo sexo, pois nas mulheres, para se alcançarem valores de IGF-1 semelhantes aos dos homens, é necessária uma secreção de GH significativamente maior.⁴ Os estrogénios têm um efeito directo negativo na produção de IGF-1 regulada pela GH, enquanto que os androgénios têm efeitos potencialmente

inversos.^{3,8} Por último, na mulher, o doseamento de IGF-1 pode ser influenciado pela fase do ciclo menstrual em que se encontra. Os níveis de IGF-1 sofrem um aumento mais significativo em resposta à GH durante a fase folicular, comparativamente à ovulação e fase luteínica.⁸

No decurso da **gravidez**, a secreção pulsátil de GH pela hipófise é progressivamente suprimida, e substituída pela secreção contínua de GH placentar, que não é identificada pelos métodos laboratoriais disponíveis. No primeiro e segundo trimestres de uma gravidez normal, as proteínas de ligação da IGF-1 aumentam de forma rápida e significativa, mas os níveis de IGF-1 total sofrem uma redução (cerca de 30% no primeiro e 20% no segundo trimestres).

3. Factores patológicos:

Os **factores nutricionais** influenciam a secreção de IGF-1 independentemente da GH. Os níveis de IGF-1 elevam-se após ingestão de proteínas e lípidos, diminuindo em casos de dietas pobres em hidratos de carbono ou hipocalóricas.⁸ Existe também uma correlação directa entre os níveis séricos de IGF-1 e a ingestão de micronutrientes como o cálcio, ferro, potássio, magnésio, fósforo, tiamina e zinco.⁸

Nas situações de **malnutrição**, nomeadamente anorexia nervosa e caquexia, os níveis de IGF-1 apresentam-se significativamente diminuídos, enquanto que os níveis de GH sofrem um aumento. Contrariamente, a **obesidade** caracteriza-se por uma redução da secreção de GH, embora os níveis séricos de IGF-1 sofram uma elevação, provavelmente como consequência do hiperinsulinismo.^{3,8} O tipo de distribuição da gordura corporal também influencia os seus níveis, na medida em que o aumento da gordura visceral se associa a menores concentrações de IGF-1.⁸ Os efeitos da obesidade no eixo GH – IGF-1 são reversíveis quando se consegue uma perda ponderal significativa.⁸

Outros aspectos importantes que devem ser levados em consideração na interpretação dos valores de IGF-1 são as **doenças intercorrentes**, particularmente hepáticas e renais. Devido ao papel fulcral do fígado na regulação dos níveis de IGF-1, a existência de uma **hepatopatia** progressiva resulta, por um lado, na diminuição dos níveis de IGF-1 total e livre, e por outro, numa redução da resposta aos estímulos fisiológicos que conduzem à secreção de GH.^{3,4,8}

Nos doentes com **insuficiência renal**, para além de uma redução nas concentrações de IGF-1, ocorre inibição da sua acção biológica, decorrente da acumulação de IGFBPs, principalmente da IGFBP3.^{3,4,8}

Em indivíduos com **hipotireoidismo**, os níveis de IGF-1 são baixos, podendo vir a normalizar após terapêutica hormonal substitutiva com levotiroxina. Contrariamente, no **hipertireoidismo**, a IGF-1 pode estar normal ou elevada, diminuindo após terapêutica com antitiroídeos ou tiroidectomia.⁸

A administração de doses supra-fisiológicas de **corticosteróides** conduz a um aumento da IGF-1 sérica, mas a sua biodisponibilidade reduz-se. Contrariamente, a terapêutica com estes fármacos, por via inalatória, em crianças asmáticas não parece alterar os níveis de IGF-1.⁸

Por último, parece existir uma correlação inversa entre IGF-1 e insulina, devido à influência da insulina nos níveis de IGFBP1, pelo que na **diabetes mellitus tipo 1 e 2**, mal controlada pode haver diminuição da produção hepática de IGF-1.^{3,8}

MÉTODOS LABORATORIAIS PARA DOSEAMENTO DA IGF-I

Os primeiros doseamentos da IGF-1, então denominada Somatomedina C, tiveram início no final dos anos 70, tendo a sua aplicação clínica na avaliação da secreção de GH se generalizado a partir da década seguinte. A tecnologia então utilizada era a RIA (radioimunoensaio), um método imunológico em que a revelação da formação

do complexo antígeno-anticorpo se processa através da radiação gama emitida pelo antígeno marcado com Iodo¹²⁵.

A RIA, uma técnica do tipo competitivo, utilizava um anticorpo monoclonal anti-IGF-1, para o qual competiam a IGF-1 existente na amostra e a IGF-1 marcada. Originavam-se então complexos antígeno-anticorpo marcados e não marcados, que posteriormente precipitavam para eliminar o sobrenadante com antígenos não ligados. Para a quantificação da IGF-1, recorria-se a uma curva de calibração, sendo os resultados inversamente proporcionais à radioactividade da amostra. Por ser uma técnica competitiva, e apesar do recurso a grandes diluições da amostra, ainda permitia a interferência das proteínas de ligação, as IGFBP's.

No início da década de 90, os ensaios comerciais passaram a aplicar ao soro ou plasma dos doentes uma primeira fase de extracção das proteínas de ligação, através da sua precipitação pelo etanol (solução etanol-ácido na proporção 87,5/12,5). Trata-se da técnica mais simples, com boa reprodutibilidade, extensamente utilizada, mas que apresenta como desvantagem o facto de não eliminar as IGFBP's do sobrenadante.

Um outro método de extracção, a cromatografia de filtração em gel ácido, entretanto também desenvolvida, apesar de permitir uma separação quase completa das proteínas de ligação, e de ter sido simplificada pela automatização, evidencia falta de reprodutibilidade. Além disso, é relativamente complexa, pelo que está reservada à investigação e validação de novos ensaios no mercado.

Um terceiro método disponível para evitar a interferência das IGFBP's consiste na adição de IGF-2 às amostras, antes de introduzir o anticorpo, o que conduz à saturação das IGFBPs, permitindo o doseamento de IGF-1 de forma mais fidedigna. Este método elimina completamente a interferência das IGFBPs, mas implica a utilização de anticorpos anti-IGF-1 altamente específicos, com pouca reacção cruzada com a IGF-2.¹⁴ O

objectivo não foi conseguido na totalidade, pelo que é utilizado sobretudo como segunda técnica, após uma primeira extracção com etanol-ácido ou com outra metodologia.

Em meados da década de 90, a técnica de RIA é substituída por IRMA (imunoradiométrica), utilizando dois anticorpos com alta afinidade, um deles marcado com Iodo ¹²⁵ e o outro ligado a uma fase sólida. A IGF-1 da amostra é capturada entre os dois anticorpos (técnica de “sanduíche”), sendo o doseamento directamente proporcional à radiação emitida. As técnicas de extracção inicial previamente referidas mantiveram a sua utilização na prática clínica. No entanto, a necessidade de uma resposta atempada implicava a necessidade de automatização, o que não era possível com as técnicas de RIA e IRMA. Neste contexto, foi necessário desenvolver tecnologias alternativas, com idêntica sensibilidade e especificidade – técnicas imunoenzimáticas, imunofluorescentes e imunoluminescentes. Tratam-se de métodos tipo “sanduíche”, diferindo no tipo de marcador, respectivamente: enzima, substância química emissora de fluorescência ou de luz. As vantagens principais destes métodos são a rapidez de execução, inferior a uma hora, a grande sensibilidade e reprodutibilidade.

Relativamente à colheita e conservação das amostras, a IGF-1 é relativamente estável no plasma, se este for processado até 24 horas após a centrifugação. No entanto, tratando-se do sangue total, não há estabilidade, devido à interferência das proteases. Deste modo, é fundamental efectuar a colheita para tubos sem preparação, para evitar a interferência dos anticoagulantes, e proceder ao transporte imediato para o laboratório, a baixas temperaturas, de preferência em gelo.¹

DOSEAMENTO DA IGF-1 LIVRE

Desde há várias décadas, a actividade biológica da IGF-1 tem sido avaliada através do seu doseamento, após remoção ou inacti-

vação das IGFbps. No entanto, há cerca de dez anos, foram desenvolvidas técnicas laboratoriais destinadas ao doseamento da IGF-1 livre, cuja principal vantagem é o facto de eliminar a influência das IGFbps. Porém, é bastante difícil de executar, do ponto de vista técnico, não tendo mostrado clara superioridade no diagnóstico do excesso ou deficiência de GH. Consequentemente, dificilmente poderá substituir o doseamento da IGF-1 total, considerado o método de eleição.¹ Como excepção a esta regra, existem os casos de alteração da secreção de GH em que o doente apresenta comorbilidades que podem afectar o eixo somatotrófico, tais como a obesidade e a insuficiência renal crónica. Nestas situações particulares, o doseamento da IGF-1 livre, bioactiva, pode representar um elemento importante no diagnóstico. A segunda excepção ocorre nos doentes com acromegalia, sob terapêutica com análogos da somatostatina, em que os níveis séricos de IGF-1 livre poderão estar relativamente mais suprimidos que a IGF-1 total, devido à elevação da IGFbp-1.⁵

DOSEAMENTO DA IGF-1 NO DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE GH

O diagnóstico de deficiência de GH é clínico-laboratorial, envolvendo a história clínica, exame físico, estudo radiológico e exames laboratoriais.⁸

Em crianças e adolescentes, a existência de uma baixa estatura, associada a uma reduzida velocidade de crescimento, é a principal manifestação clínica que conduz ao estudo de uma eventual deficiência de GH. Na população adulta, este diagnóstico deverá ser considerado sempre que um doente tenha antecedentes de patologia hipotálamo-hipofisária, ou história de cirurgia, radioterapia ou traumatismo envolvendo a região hipofisária.⁸

Como previamente referido, a avaliação da secreção de GH revela-se uma tarefa complexa, pela sua pulsatilidade. Uma avaliação inicial do eixo somatotrófico pode ser

feita simplesmente pelo doseamento sérico da IGF-1 e IGFBP-3. Como consequência da sua longa semi-vida e estabilidade, um único doseamento de IGF-1 pode auxiliar no diagnóstico, desde que os valores sejam interpretados de acordo com o sexo e a idade do doente. No entanto, não é possível excluir o diagnóstico de deficiência de GH com base em apenas um doseamento de IGF-1 normal, sendo fundamental fazer a análise em conjunto com os resultados das provas de estimulação.^{8,9} Contrariamente, um valor de IGF-1 baixo para a idade pode ser um excelente indicador de deficiência de GH na ausência de outras causas que possam justificar esse valor, tais como malnutrição ou patologia crónica.⁸

Os testes de estimulação são elementos chave no diagnóstico de deficiência de GH.⁹ Existe a possibilidade de recorrer a diferentes provas de estimulação, sendo o teste da hipoglicemia insulínica, considerado o método de eleição, particularmente em adultos.^{9,10} Este teste está contra-indicado em doentes com história de patologia cardíaca ou crises convulsivas. Como alternativa, encontram-se disponíveis o teste do glucagon, o teste da clonidina e a prova da GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), entre outros.¹⁰

Na idade pediátrica, e em adultos com deficiência de GH com início na infância, a utilidade da IGF-1 é maior do que em adultos com deficiência de GH iniciada já na idade adulta. Após interpretação dos resultados tendo em conta a idade, verifica-se que, no último caso, os níveis de IGF-1 são relativamente mais elevados. Consequentemente, a sensibilidade e a especificidade da IGF-1 no diagnóstico da deficiência de GH são menores em adultos.⁸

O doseamento de IGF-1 tem também um maior valor preditivo da deficiência de GH na presença de outros défices de hormonas hipofisárias.⁹ Deste modo, a probabilidade de deficiência de GH é de cerca de 67%, 83%, 96% e 99% na presença de respectivamente um, dois, três ou quatro défices adicionais.⁸

DOSEAMENTO DA IGF-1 NA MONITORIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA COM GH

A terapêutica substitutiva com GH tem sido usada eficazmente desde 1950, inicialmente extraída a partir de hipófises de cadáver, e mais tarde por tecnologia de DNA recombinante.¹¹

Na população pediátrica, os objectivos principais do tratamento são: normalizar a velocidade de crescimento e atingir uma estatura final próxima da estatura-alvo familiar. Os resultados obtidos dependem da dose de GH prescrita, do estado nutricional do doente da resposta da IGF-1 e da fase em que se inicia o tratamento.¹¹

As doses utilizadas dependem do peso e da área de superfície corporal. A sua titulação deve ser determinada pelos níveis de IGF-1 em conjunto com os parâmetros clínicos (avaliação da velocidade de crescimento), uma vez que a normalização da IGF-1 não implica uma necessariamente uma melhoria clínica.¹¹ Deste modo, as doses são ajustadas de acordo com o crescimento linear, tendo sempre em atenção a possibilidade de efeitos adversos.¹¹ Recomenda-se o doseamento periódico da IGF-1 com dois objectivos principais: monitorização da adesão à terapêutica e prevenção da administração de doses excessivas, tendo como objectivo a manutenção de níveis de IGF-1 dentro dos valores de referência. No entanto, não está estabelecido se devem estar mais próximos do limite superior, ou do limite inferior, pelo que as recomendações mais recentes indicam que os valores a atingir deverão estar próximos da média, procurando minimizar os eventuais efeitos adversos do tratamento.^{9,11} Valores persistentemente baixos, apesar da prescrição de doses adequadas de GH são altamente indicativos de má adesão à terapêutica.¹¹

Na população adulta, a deficiência de GH é a insuficiência ante-hipofisária mais prevalente em doentes portadores de lesões hipotálamo-hipofisárias, mas o seu reconhe-

cimento clínico é mais difícil. A clínica é inespecífica, podendo haver queixas de astenia, alterações do sono, alterações do humor e ansiedade.^{12,13}

Nos adultos, os estudos demonstram que o tratamento com GH conduz a uma melhoria da composição corporal, dos marcadores de renovação óssea, do perfil lipídico, do risco cardiovascular e da qualidade de vida.^{8,11,12,13} A dose de GH a prescrever deverá ser a mínima possível, não só pelos custos, mas pelo facto de os efeitos colaterais (edemas periféricos, artralgias, cefaleias) serem dependentes da dose.¹³

Mantém-se em discussão a possibilidade do aumento do aparecimento de neoplasias na presença de níveis elevados de IGF-1, particularmente de carcinomas da mama, próstata, cólon e recto.^{9,11} Com base nestes dados, existe um risco teórico de desenvolvimento ou recorrência de neoplasias em doentes sob terapêutica substitutiva com GH.¹² No entanto, na prática, estes receios não têm sido comprovados, como demonstram estudos de vigilância a longo prazo em crianças e adultos.⁹ Em oposição, níveis reduzidos de IGF-1 estão associados a aumento do risco de doença cardíaca isquémica.¹

A utilização da IGFBP-3 na monitorização da terapêutica com GH, inicialmente encarada como promissora, apresenta maiores flutuações do que a IGF-1, pelo que tem interesse limitado. Relativamente à ALS, não existem dados suficientes que justifiquem a sua utilização clínica.

DOSEAMENTO DA IGF-1 NO DIAGNÓSTICO DA ACROMEGALIA

A acromegalia é uma patologia endócrina resultante da exposição prolongada a níveis anormalmente elevados de GH circulante. A principal acção da GH consiste na indução da síntese de IGF-1, que conduz à proliferação celular e inibição da apoptose. Deste modo, a IGF-1 é um importante marcador da actividade da doença.

A acromegalia está associada a um aumento da morbilidade e a um aumento de cerca de 3,3 vezes na mortalidade, comparativamente à população geral.¹⁴ É fundamental estabelecer o diagnóstico precocemente, uma vez que o tratamento eficaz pode reverter a morbilidade associada à doença, permitindo restaurar a esperança de vida.⁹

A suspeita clínica de acromegalia implica o recurso a um conjunto de marcadores bioquímicos, com o objectivo de estabelecer o diagnóstico.⁹ Estes incluem a IGF-1 sérica, o perfil de GH nas 24 horas e o doseamento da GH no decurso de uma prova de sobrecarga oral de glicose (PTGO).^{9,14} A manutenção de níveis elevados de GH no decurso desta prova é altamente indicativa do diagnóstico. No entanto, recentemente, o doseamento da IGF-1 tem sido apontado como primeira abordagem na investigação da acromegalia.¹⁴

Ao longo dos últimos vinte anos, a IGF-1 tornou-se um instrumento essencial na avaliação destes doentes.⁶ Os critérios bioquímicos que estabelecem o seu diagnóstico ou remissão têm vindo a sofrer alterações progressivas, como consequência do desenvolvimento de métodos laboratoriais para o doseamento da GH e IGF-1 com maior sensibilidade e especificidade.^{9,14}

A IGF-1 correlaciona-se com a actividade da GH nas 24 horas, quer em indivíduos saudáveis, quer em doentes com acromegalia. Nesta patologia, apresenta também correlação com o valor mínimo da GH obtido na PTGO. A secreção de IGF-1 não é pulsátil, exibindo uma ligeira variabilidade ao longo das 24 horas, contrariamente à GH que mantém a pulsatilidade. Por último, quando forma um complexo ternário com a IGFBP-3 e a ALS mantém uma semi-vida de 15 horas, ao passo que a GH permanece apenas cerca de 20 minutos em circulação. Consequentemente, um doseamento isolado reflecte a actividade e severidade da doença.^{9,14}

Em situações de acromegalia activa, os doseamentos de IGF-1 estão persistentemente elevados, ao contrário dos indivíduos normais, justificando a sua utilização no diagnóstico da patologia. A IGF-1 é mais específica do que o perfil da GH nas 24 horas, sobretudo em doentes com ligeira hipersecreção hormonal, em que pode haver sobreposição de valores pontuais com os indivíduos normais.^{9,14}

À medida que os métodos laboratoriais para doseamento da GH atingiram maior sensibilidade, o critério de diagnóstico de acromegalia tornou-se mais restritivo. Contudo, actualmente, o valor da IGF-1 continua a ser o teste com maior sensibilidade e especificidade para estabelecer o diagnóstico. Este doseamento não deve ser utilizado como único critério, devido à possibilidade de discordância entre a GH e a IGF-1 por vezes verificada. Esta discordância pode resultar da recuperação da sensibilidade à GH, levando a flutuações da IGF-1 até que se estabeleça um novo equilíbrio entre a secreção e a resposta à GH.¹⁴ Quando se observa uma discordância entre os valores de IGF-1 e GH, a decisão terapêutica deve ser baseada nos sinais e sintomas da doença.¹⁵

Como conclusão, se pelo menos um dos doseamentos estiver alterado, é fundamental avançar com os exames imagiológicos da região hipotálamo-hipofisária.¹⁴

DOSEAMENTO DA IGF-1 NA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA DA ACROMEGALIA

Em cerca de 98% dos casos, a acromegalia resulta da presença de um adenoma hipofisário secretor de GH, pelo que a terapêutica de eleição consiste na **remoção cirúrgica do tumor**.¹⁶ O tratamento tem como objectivos: remover a massa tumoral com resolução do efeito de massa, restaurar a secreção normal de GH e IGF-1, prevenir a recidiva tumoral e preservar a restante função hipofisária.^{9,16,17}

Os critérios de remissão incluem a restauração da secreção normal, pulsátil de GH, IGF-1 dentro dos limites da normalidade e supressão total da GH, em paralelo com a regressão das características fenotípicas.^{6,14,18} O momento mais propício para efectuar o doseamento de IGF-1 corresponde à 12^a semana pós-operatória, uma vez que a sua secreção mostra alguma flutuação nas primeiras semanas após a cirurgia, estabilizando após esse período.^{6,14}

Na acromegalia, a eficácia da terapêutica, médica ou cirúrgica, está associada à normalização dos níveis de IGF-1 sérica, que aparentemente é o marcador mais sensível de remissão, em comparação com a GH. No entanto, mais uma vez, o doseamento da IGF-1 não deve ser o único critério de cura, pois os resultados devem ser interpretados conjuntamente.

A recidiva da doença é pouco habitual, caso se atinja um valor mínimo de GH inferior a 1 µg/L e IGF-1 sérica normal para a idade.^{9,14} Nestas circunstâncias, a maioria dos doentes permanece em remissão por um longo período. No entanto, as recidivas ocasionais ocorrem sobretudo nos casos em que se verificou discordância entre a IGF-1 e a GH.¹⁴

A elevação isolada da GH ocorre sobretudo em mulheres jovens, o que sugere a influência da idade, sexo e estrogénios nesta divergência bioquímica. Por outro lado, a elevação isolada da IGF-1 está associada a um pior perfil metabólico, sugerindo que a IGF-1 tem uma maior especificidade do que a GH na avaliação da persistência de acromegalia activa.¹⁹

O tratamento da acromegalia tem como objectivo normalizar a secreção de GH e IGF-1, no sentido de corrigir ao aumento da mortalidade observado nesta patologia.^{9,17} Estudos recentes mostram que o controlo da hipersecreção hormonal, atingindo uma concentração de GH basal inferior a 2,5 µg/L, está associado a sobrevida normal.^{9,18} A elevação da taxa de mortalidade persiste nos doentes mal controlados, pois a manu-

tenção de valores elevados de IGF-1 aumenta a taxa de mortalidade.⁹

Embora a necessidade de alcançar valores de IGF-1 dentro da normalidade seja um objectivo consensual, discute-se ainda o grau de supressão ideal a atingir. Actualmente, recomenda-se a manutenção dos valores de IGF-1 próximos da média ou na metade superior do normal, ajustados para o sexo e idade, no sentido de evitar a eventual progressão para um défice de GH, igualmente prejudicial.⁹

Após a terapêutica cirúrgica, quando a doença se mantém activa, é necessário recorrer à terapêutica médica para controlar a hipersecreção hormonal. Neste âmbito, os **análogos da somatostatina** constituem o tratamento de primeira linha.²⁰ Ao inibirem a secreção de GH, conduzem ao controlo bioquímico, com normalização da IGF-1 em cerca de 65% dos casos (50% nos macroadenomas e 80% nos microadenomas).¹⁶ O início da resposta é rápido, permitindo também a redução ou, pelo menos, manutenção do volume tumoral. No entanto, trata-se de uma terapêutica dispendiosa e de uso prolongado.

A **radioterapia** é habitualmente uma terapêutica de terceira linha, reservada para os doentes que apresentam persistência ou recorrência tumoral, e que são resistentes ou intolerantes à terapêutica médica.¹⁶ A prevenção do crescimento tumoral ocorre em cerca de 99% dos doentes, no entanto, a redução da secreção de GH ao longo dos anos é lenta e gradual, atingindo cerca de 90% aos 15 anos pós-irradiação.

O doseamento da IGF-1 assume ainda maior importância nos doentes submetidos a terapêutica médica com o antagonista dos receptores da GH, pegvisomante.²⁰ Este fármaco actua a nível periférico, não inibindo a secreção de GH pelo tumor, daí que a monitorização da eficácia desta terapêutica só é possível através do doseamento da IGF-1. O pegvisomante consegue a normalização da IGF-1 numa percentagem superior

a 90% dos casos, porém impõe-se a necessidade de vigilância da massa tumoral, a médio prazo.^{9,14,16}

CONCLUSÕES

O doseamento da IGF-1 é fundamental na avaliação de crianças e adultos em que exista suspeita clínica de disfunção da secreção de GH. A produção hepática de IGF-1 é relativamente constante ao longo do dia, permitindo que o seu doseamento numa amostra isolada seja bastante fidedigno. No sangue periférico, circula fundamentalmente sob a forma de um complexo ternário, o que contribui para que a IGF-1 permaneça na circulação durante várias horas.

Como demonstrado, a determinação da concentração sérica de IGF-1 assume elevada importância no diagnóstico da deficiência de GH em todos os grupos etários, assim como no diagnóstico de acromegalia. Revelou ainda ser fundamental na monitorização da terapêutica com GH, na avaliação da remissão após tratamento cirúrgico da acromegalia e na monitorização da terapêutica médica desta patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Clemmons DR. IGF-1 assays: current assay methodologies and their limitation. *Pituitary* 2007; 10: 121-128.
2. Boguszewski CL. O laboratório no diagnóstico e seguimento da acromegalia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46 (1): 34-44.
3. Brabant G, Wallaschofski. Normal levels of serum IGF-1: determinants and validity of current reference ranges. *Pituitary* 2007; 10: 129-133.
4. Casagrande A, Czepielewski. Ensaios para a medida de GH e IGF-1: aspectos metodológicos e suas implicações no diagnóstico e seguimento da acromegalia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (4): 511-519.
5. Frystyk J. Utility of free IGF-1 measurements. *Pituitary* 2007; 10: 181-187.
6. Barkan AL. Defining normalcy of the somatotrophic axis: an attainable goal? *Pituitary* 2007; 10: 135-139.
7. Sherlock M, Toogood A. Aging and the growth hormone / insulin like growth factor-I axis. *Pituitary* 2007; 10: 189-203.
8. Kwan AYM, Hartman ML. IGF-1 measurements in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007; 10: 151-157.
9. Roberts B, Katznelson L. Approach to the evaluation of the GH/IGF-1 axis in patients with pituitary disease: which test to order. *Pituitary* 2007; 10: 205-211.
10. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: Clinical features, diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 235-261.
11. Higham CE, Jostel A, Trainer PJ. IGF-1 measurements in the monitoring of GH therapy. *Pituitary* 2007; 10: 159-163.
12. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999; 341 (16): 1206-1216.
13. Abucham J, Vieira TCA, Barbosa ER, Ribeiro RS, Martins MRA. Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47 (4): 492-508.
14. Brooke AM, Drake WM. Serum IGF-1 levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary* 2007; 10: 173-179.
15. Taboada GF, Haute FR, Corrêa LL, Casini AF, Gadelha MR. Etiologic aspects and management of acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49 (5): 626-640.
16. Bem-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 101-122.
17. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocrine Reviews* 2004; 25 (1): 102-152.
18. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (5): 1509-1517.
19. Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen GT, Velkeniers B, Maiter Dominique. Divergence between Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (4): 1324-1330.
20. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2558-2573.