

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é
propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria
no contexto do 17º Congresso Nacional de Pediatria,
para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2016 pelo autor



CRESCIMENTO E DOENÇA CRÓNICA

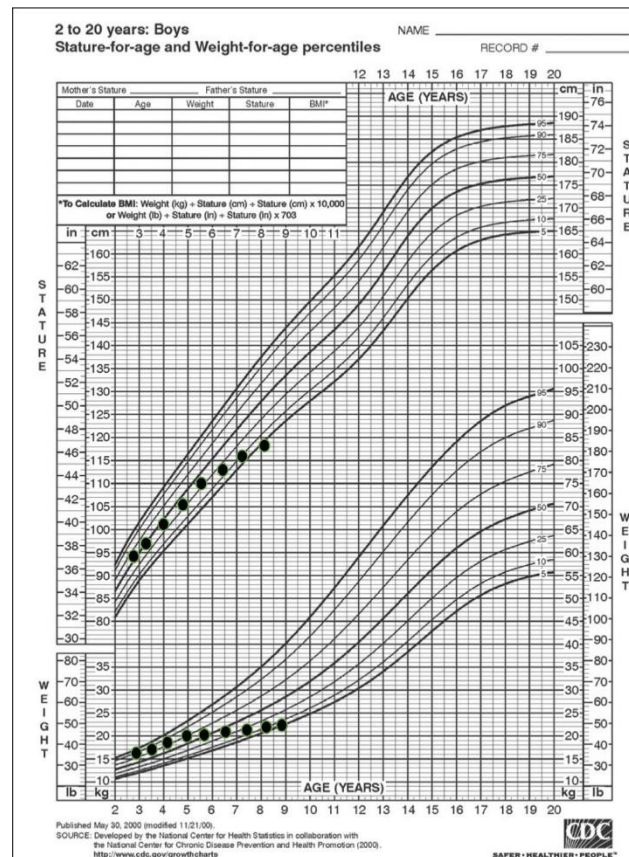
Rita Santos Silva

Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica

Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar de S. João

Diretor do Serviço de Pediatria e Coordenador da Unidade: Professor Dr. Manuel Fontoura

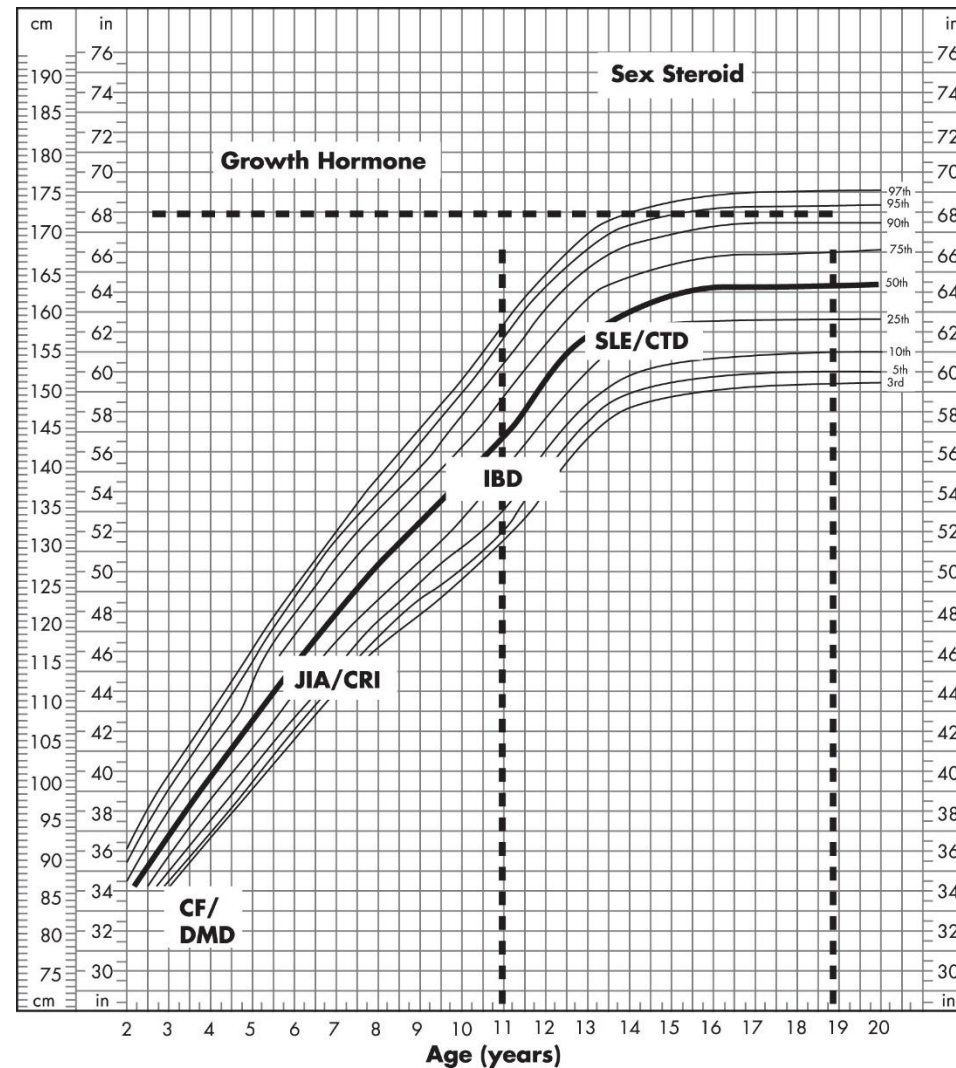
INTRODUÇÃO



DOENÇAS CRÓNICAS ASSOCIADAS A HIPOCRESCIMENTO

Fibrose cística
Doença celíaca
Doença inflamatória intestinal
Doença hepática crônica
Artrite idiopática juvenil
Insuficiência renal crônica
Acidose tubular renal
Cardiopatia
Infeção por VIH
Asma
Anemia hemolítica crônica (talassemia major)
Tratamento com metilfenidato

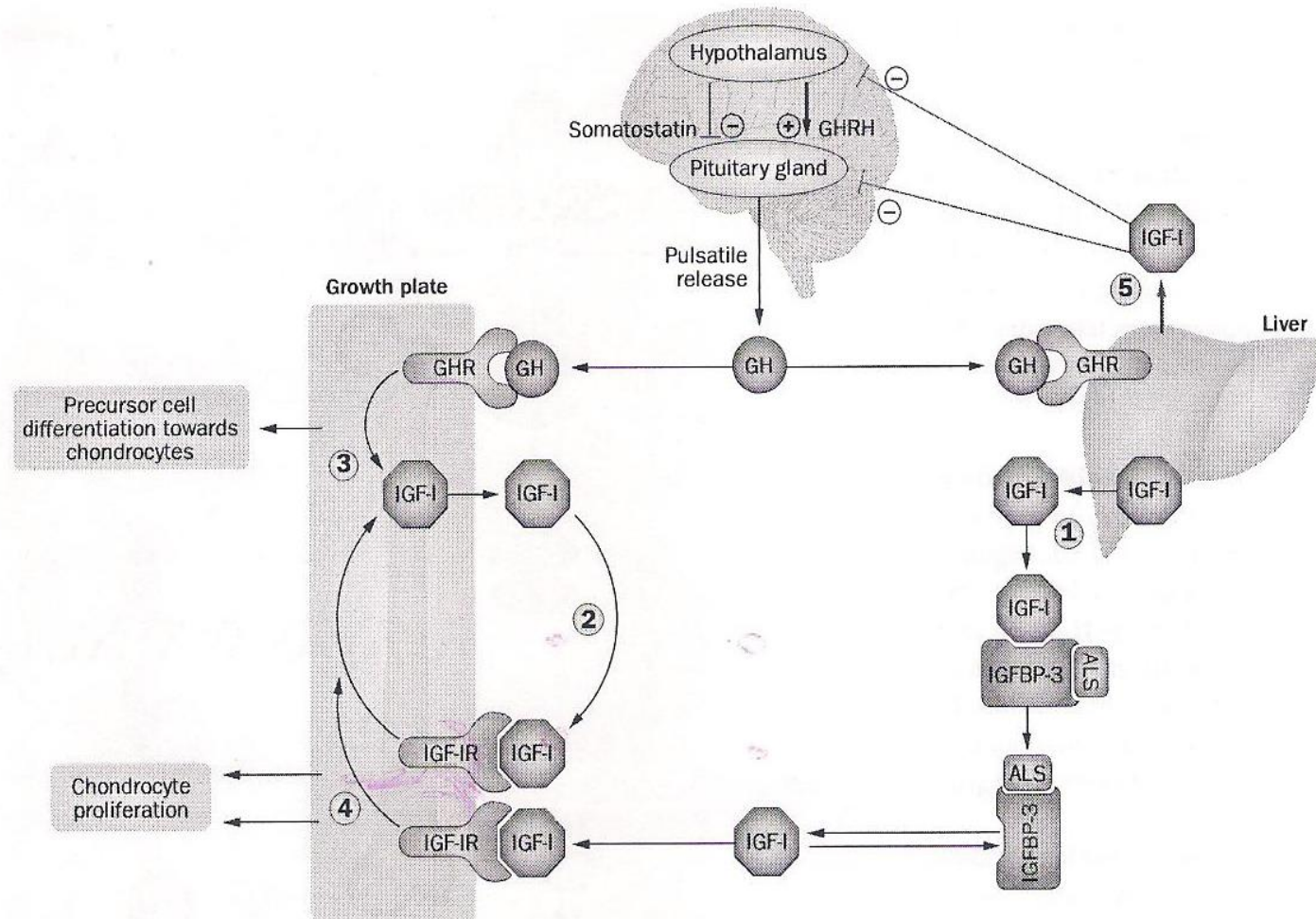
DOENÇAS CRÓNICAS ASSOCIADAS A HIPOCRESCIMENTO



PATOFISIOLOGIA DO HIPOCRESCIMENTO NA DOENÇA CRÓNICA

- Perturbação do normal funcionamento do eixo HC-IGF1
- Efeitos nefastos locais na cartilagem de crescimento

EIXO HC/IGF1



HC – diferenciação das células precursoras da cartilagem de crescimento (efeito direto) e através da IGF1 (efeito indireto)

IGF1 – endócrina (produção hepática e libertação na circulação) e parácrina (secreção local IGF1 pelos condrócitos) – hipertrofia dos condrócitos diferenciados

CARTILAGEM DE CRESCIMENTO

- Ossificação endocondral – cartilagem gradualmente substituída por osso
- ↓ VC – relacionada com envelhecimento da cartilagem de crescimento



CARTILAGEM DE CRESCIMENTO

- 1) Zona de repouso
- 2) Zona proliferativa
- 3) Zona hipertrófica
- 4) Zona de cartilagem calcificada
- 5) Zona de ossificação

Expansão da cartilagem de crescimento

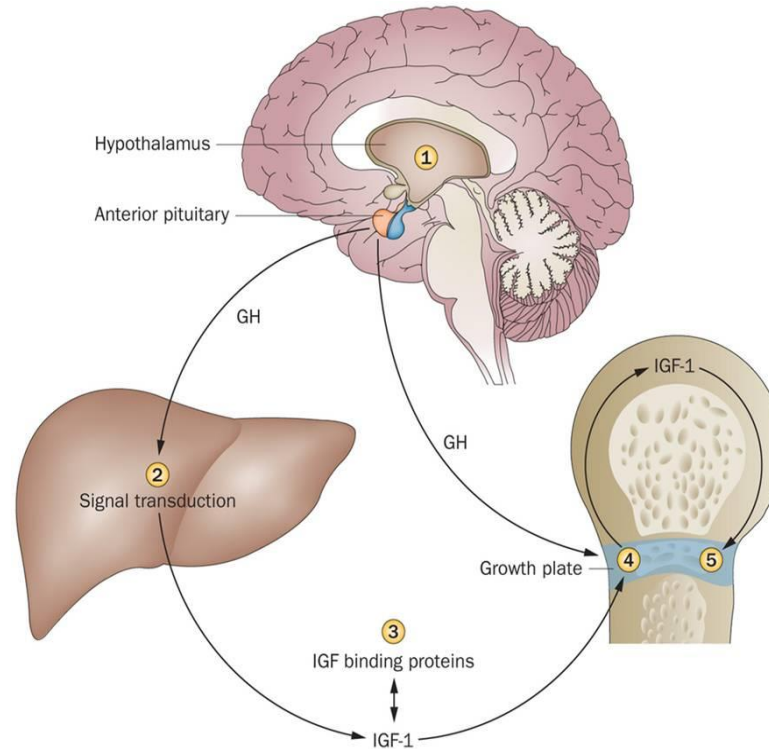
- Divisão celular na zona de proliferação e da maturação das células na zona hipertrófica

Regulação local da cartilagem de crescimento:

- HC, IGF1, fatores parácrinos – fatores de crescimento fibroblastos, VEGF, proteína relacionada com PTH, proteína morfogenética óssea...



PATOFISIOLOGIA DO HIPOCRESCIMENTO NA DOENÇA CRÓNICA



Hipocrescimento na doença crónica – Insuficiência sistémica IGF1 (↓ IGF1)

Produção de HC normal

RESISTÊNCIA À AÇÃO DA HC

PATOFISIOLOGIA DO HIPOCRESCIMENTO NA DOENÇA CRÔNICA

HIPÓFISE

Insuficiência de HC sistêmica

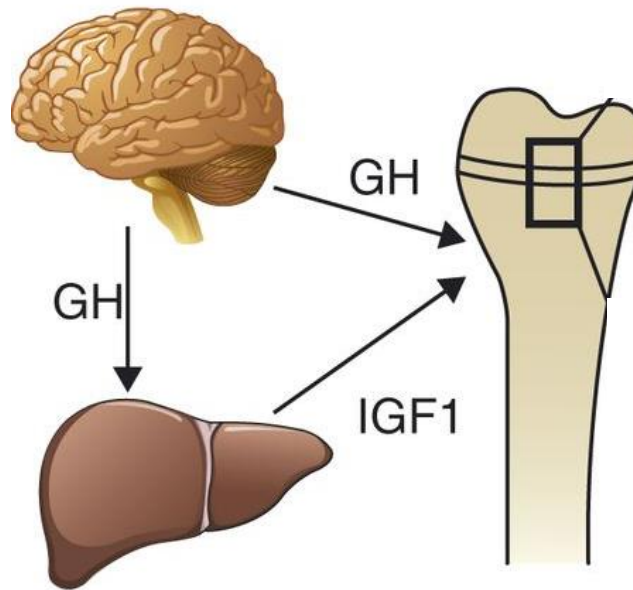
- ↓ IGF1
- ↓ IGFBP3
- ↓ ALS

FÍGADO

Resistência à HC

↓ recetores hepáticos HC

Alteração sinalização intracelular após ligação da HC aos recetores



CARTILAGEM DE CRESCIMENTO

Resistência da cartilagem à ação da HC/IGF1

Insuficiência de IGF1 e alterações das vias de sinalização na cartilagem

Anormalidade da função gonadal

- Insuficiência esteroides sexuais
- Resistência aos esteroides sexuais
- Insuficiência gonadotrofinas
- Resistência às gonadotrofinas

Insuficiência sistêmica IGF1 (↓ IGF1)

- Resistência hepática
- ↑ clearance plasmático IGF1 (↑ proteólise IGFBP3)

PATOFISIOLOGIA DO HIPOCRESCIMENTO NA DOENÇA CRÓNICA

Perturbação do funcionamento do eixo HC-IGF1

Desnutrição

Inflamação crónica

Corticoterapia

Efeito local nocivo na cartilagem de crescimento

Desnutrição

- Anorexia, baixa ingesta, má absorção, ↑ necessidades energéticas
- Citocinas pró-inflamatórias – efeito anorexante (interação com centro hipotalâmico do apetite)
- Falta de macronutrientes – mecanismos adaptativos: desvio de substratos do crescimento e da reprodução
- Alterações são reversíveis com a recuperação nutricional

Perturbação do funcionamento do eixo HC-IGF1

↓ recetores HC (resistência à hormona de crescimento)
↓ pulsatilidade GnRH, ↓ LH/FSH
→ atraso pubertário
↓ Leptina → ↓ IGF1 e ↑ cortisol
→ inibição ações da HC dependentes da IGF1

Desnutrição

↓ todas as zonas da cartilagem de crescimento e o nº de condrócitos
↓ expressão recetor HC e recetor IGF1 na cartilagem de crescimento
↑ FGF21, LEPROT, LEPROTL1 → ↓ ligação e ação HC na cartilagem de crescimento

Inflamação crónica

Corticoterapia

Efeito local nocivo na cartilagem de crescimento

Inflamação crônica

- Dano tecidular
- ↑ citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1)
- ↑ dispêndio energético, mobilização gordura, proteólise, gluconeogénese, anorexia e perda ponderal

Perturbação do funcionamento do eixo HC-IGF1

Resistência à HC/IGF1

↓ recetor HC → ↓ síntese hepática de IGF1

Prejuízo das vias sinalizadoras locais HC e IGF1

↑ proteólise – ↓ IGFBP3 – ↑ clearance IGF1

Ativação eixo H-H-SR → ↑ cortisol

Desnutrição

Inflamação crónica

↑ citocinas pró-inflamatórias
(IL-6, TNF- α , IL-1)

Corticoterapia

↓ nº condrócitos, proliferação, hipertrofia

↑ apoptose

↓ síntese matriz

Efeito local nocivo na cartilagem de crescimento

Corticoterapia

- Inibição do crescimento – efeito multifatorial
- Estado de deficiência funcional de HC
- Desmineralização óssea

Perturbação do funcionamento do eixo HC-IGF1

Desnutrição

Inflamação crónica

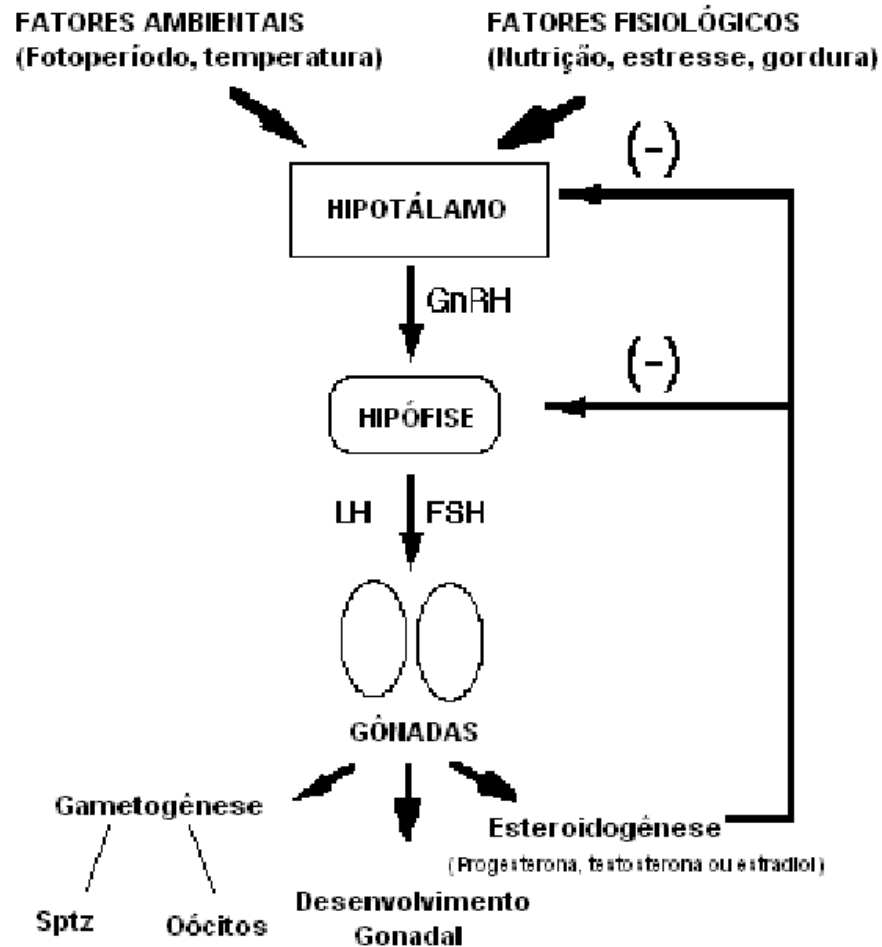
Corticoterapia

- ↓ pulsatilidade HC
- ↓ recetores hepáticos HC → ↓ IGF1
- ↓ secreção de FSH/LH
- ↓ esteroidogênese adrenal

- Bloqueiam ativação recetor HC e IGF1 nos condrócitos
- ↓ proliferação e diferenciação condrócitos
- ↑ apoptose

Efeito local nocivo na cartilagem de crescimento

PUBERDADE E DOENÇA CRÓNICA



Importância da nutrição na puberdade:

- Peso ~47.8 kg e MG 17% para que ocorra a menarca
- Leptina – *trigger* para início da puberdade

Surto de crescimento pubertário:

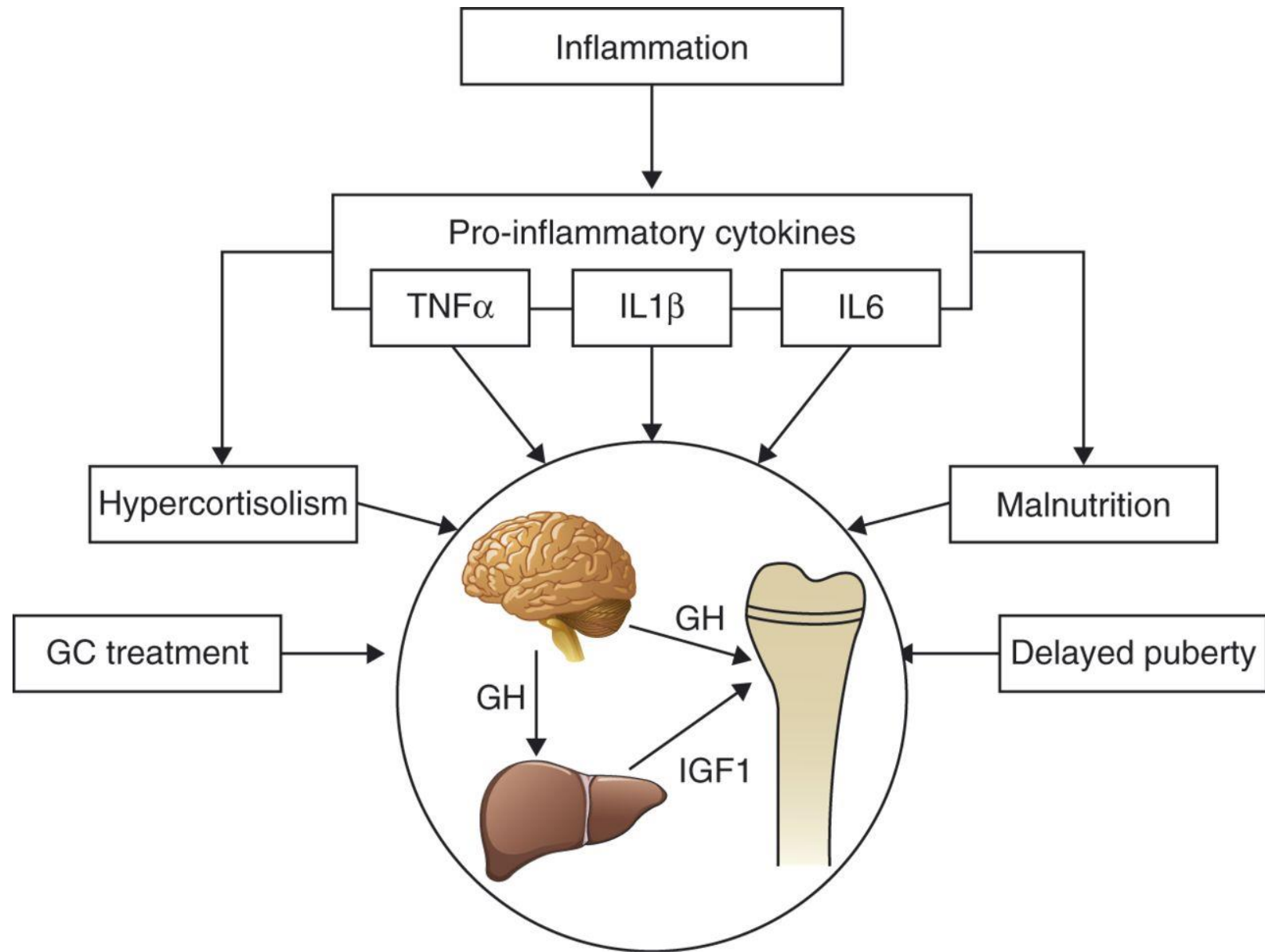
- Estrogénios ↑ atividade do eixo HC-IGF1 e promovem fusão epífises
- Androgénios têm efeito direto nos condrócitos

ATRASO PUBERTÁRIO

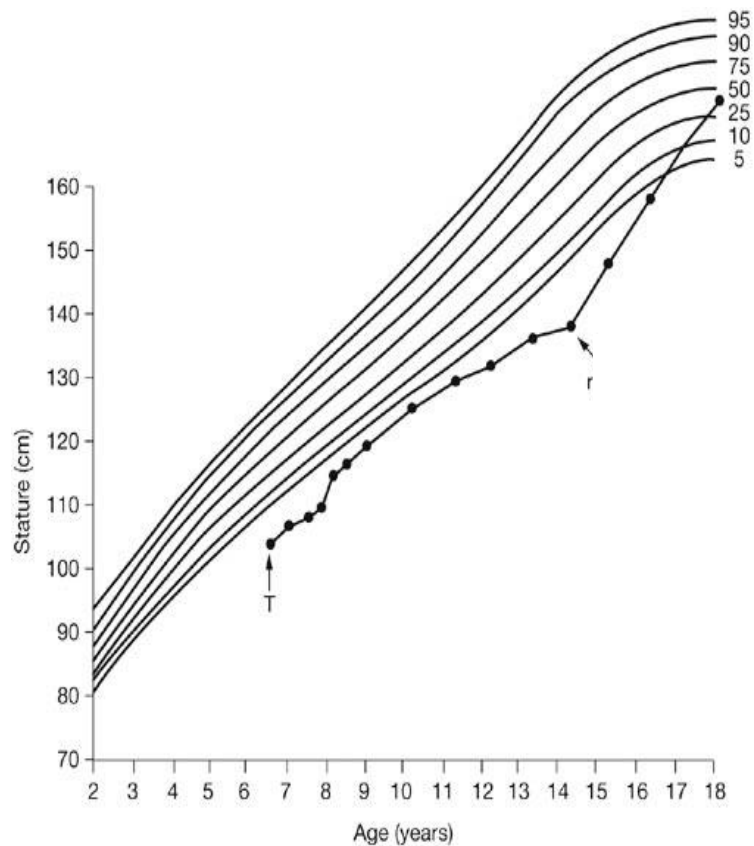
- Frequente e relacionado com a severidade da doença
- Inflamação, desnutrição... → efeito na secreção de LHRH
 - Anorexia induzida pela inflamação → ↓ massa gorda → ↓ leptina
 - IL-1 e TNF- α – ação direta nas gónadas e ação inibitória da secreção LHRH → ↓ produção de esteroides sexuais
 - Citocinas pró-inflamatórias – certo grau de “resistência” à testosterona

Ganho estatural pubertário ↓

- ↓ VC no período que antecede o surto de crescimento pubertário
- ↓ pico máximo de VC na puberdade
- ↓ período do surto de crescimento pubertário (↓ ~1-1.5 anos)



CRESCIMENTO DE RECUPERAÇÃO



Estadio
pubertário

Doença

Idade ao
diagnóstico

Crescimento de recuperação

Severidade

Maturação
esquelética

Intervenções
terapêuticas

Duração

CRESCIMENTO DE RECUPERAÇÃO

- Alterações na placa de crescimento:
 - Doença crónica, inflamação, corticoterapia – supressão do desenvolvimento e da capacidade proliferativa dos condrócitos na “zona de repouso” da placa de crescimento – atraso no envelhecimento da cartilagem de crescimento
- Atraso da idade óssea – marcador do envelhecimento da cartilagem de crescimento e preditor do crescimento de recuperação

TRATAMENTO

- Otimização nutricional
- Resolução da inflamação: intervenção farmacológica, nutricional e cirúrgica
- Tratamento hormonal

TRATAMENTO HORMONAL

- **Hormona de crescimento**

- Efeitos benéficos (FQ, AIJ: ↑ crescimento linear e ganho ponderal, ↓ progressão doença e ↑ DMO)
- Dose relativamente alta de HC
- Período de tratamento curto (~12 meses) / intermitente
- Glicose em jejum, HbA1c; eventualmente PTGO
- Ajuste da dose pela IGF1?
- Efeito da HC a longo prazo?

TRATAMENTO HORMONAL

- **Esteróides sexuais**
 - Atraso pubertário apesar de otimização terapêutica e controlo inflamação ou repercussões psicossociais
 - Administração de esteroides poderia comprometer a estatura final, pelo encerramento prematuro das epífises – baixa dose

TRATAMENTO HORMONAL

- **IGF1**
 - Estado funcional de insuficiência de IGF1
 - Tx com IGF1 em 7 crianças com FQ – não houve resposta apesar de IGF1 N (dose ~insuficiência 1ª de IGF1) (*Backeljauw, Pedr Endocrinol Rev 2010*)
 - Doses mais elevadas – risco de hipoglicemia?
 - Tx combinado HC/IGF1?

CONCLUSÃO

- Doença crónica em idade pediátrica – monitorização do crescimento e da puberdade
- Risco de baixa estatura final
- Mecanismos fisiopatológicos: desnutrição, inflamação, corticoterapia – efeito no eixo HC-IGF1 e na cartilagem de crescimento
- Atraso pubertário, período do surto de crescimento pubertário mais curto, menos robusto e precedido por uma VC mais baixa
- Crescimento de recuperação – atraso no envelhecimento da cartilagem de crescimento
- Tratamento da doença de base, controlo da inflamação e otimização nutricional; diagnóstico precoce
- Papel da HC?

REFERÊNCIAS

- Wong SC, Dobie R, Altowati MA, Werther GA, Farquharson C, Ahmed SF. Growth and the Growth Hormone-insulin like growth factor 1 axis in children with chronic inflammation: current evidence, gaps in knowledge and future directions. *Endocr Rev* 2016;37(1):62-110
- Patel L. Growth and Chronic Disease. *Ann Nestlé* 2007;65:129-136
- Rosenbloom A. Growth hormone insensitivity: physiologic and genetic basis, phenotype, and treatment. *J Pediatr* 1999;135(3):280-9
- Simon D. Inflammation and growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51 Suppl 3:S133-4
- Shamir R. Nutrition and growth in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Dec;51 Suppl 3:S131-2
- Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012;85(4):308-19
- Marino R, Hegde A, Barnes KM, Schrier L, Emons JA, Nilsson O, Baron J. Catch-up growth after hypothyroidism is caused by delayed growth plate senescence. *Endocrinology* 2008;149(4):1820-8
- Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr Res* 2003;53(2):205-10
- Tonshoff, B. Pathogenesis, evaluation and diagnosis of growth impairment in children with chronic kidney disease. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Sep 2016
- Teitelbaum, JE. Growth failure and poor weight gain in children with inflammatory bowel disease. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Sep 2016
- Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 Sep;6(9):513-23
- Sederquist B, Fernandez-Vojvodich P, Zaman F, Säwendahl L. Recent research on the growth plate: Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *J Mol Endocrinol* 2014;53(1):T35-44