

Tratamento da baixa estatura idiopática com inibidor da aromatase: relato de caso

Treatment of idiopathic short stature with aromatase inhibitor: case report

Ana Paula Germano Lopes Cavalcante¹. Eveline Gadelha Pereira Fontenele². Ilana Marques Moreira¹. Rosana Quezado³. Ana Rosa Quidute⁴.

1 Médica, Residente em Endocrinologia e Metabologia, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Doutorado em Biotecnologia em Saúde, Médica Endocrinologista, Supervisora do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Mestrado em Ciências Médico-Cirúrgicas, Médica Endocrinologista, Preceptora do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Doutorado em Farmacologia, Médica Endocrinologista, Professora Adjunta do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Preceptora do Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Introdução: a conversão de testosterona em estradiol ocorre pela ação da enzima aromatase. Inibidores da aromatase retardam o fechamento das epífises e prolongam o tempo de crescimento linear. **Objetivo:** relatar a evolução do tratamento com o inibidor da aromatase, anastrozol, em um paciente com baixa estatura idiopática e apresentar uma breve revisão sobre o uso desta classe terapêutica nesse contexto clínico. **Relato do caso:** paciente masculino, pré-púbere, 7,5 anos apresentava altura inicial 105 cm (-3,63 DP), altura alvo 159,6 cm (-1,79 DP) e idade óssea 5 anos. Exames laboratoriais e hormônio de crescimento após estímulo com clonidina estavam normais. Aos 16,5 anos, púbere (G3P3), com altura 151 cm (-3 DP) e idade óssea de 14 anos, foi iniciado tratamento com anastrozol. Após 2 anos, apresentava altura de 161,4 cm (-1,56 DP), idade óssea 15 anos e previsão de altura final 166,7 cm. A terapêutica foi bem tolerada sem alterações na coluna vertebral ou no perfil lipídico. **Conclusão:** a utilização de anastrozol demonstrou ser uma alternativa segura, eficaz e de baixo custo em relação ao uso de somatropina ao aumentar a previsão de altura final em portador de baixa estatura idiopática.

Palavras-chave: Nanismo. Inibidores da aromatase. Crescimento. Terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: the conversion of testosterone to estradiol occurs through the action of the enzyme aromatase. Aromatase inhibitors slow the closure of the epiphyses and prolong the time of linear growth. **Objective:** to report the evolution of the treatment with the aromatase inhibitor, anastrozole, in a patient with idiopathic short stature and to present a brief review on the use of this therapeutic class in this clinical context. **Case report:** male patient, pre-pubertal, 7.5 years-old had initial height 105 cm (-3.63 SD), target height 159.6 cm (-1.79 SD) and bone age 5 years. Laboratory tests and growth hormone after clonidine stimulation were normal. At 16.5 years-old, pubertal (G3P3), with height 151 cm (-3 SD) and bone age 14 years, treatment with anastrozole was started. After 2 years, he attained a height of 161.4 cm (-1.56 SD), with bone age 15 years and final height prediction of 166.7 cm. Therapy was well tolerated without adverse effects in the spine or lipid profile. **Conclusion:** the use of anastrozole has been shown to be a safe, effective and cost-effective alternative to the use of somatropin by increasing final height prediction in patients with idiopathic short stature.

Keywords: Dwarfism. Aromatase inhibitors. Growth. therapeutics.

Autor correspondente: Ana Paula Germano Lopes Cavalcante, Rua da Constituição, 183, Condomínio dos Advogados, Estrada da Ponta Negra, Manaus, Amazonas. CEP: 69037-002. Telefone: +55 85 99671-9353. E-mail: paula_germano@msn.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 01 Jan 2017; Revisado em: 01 Abr 2017; Aceito em: 01 Abr 2017.

INTRODUÇÃO

A aromatase é uma enzima do grupo do citocromo P450 (CYP19) responsável pela conversão dos andrógenos em estrógenos, especificamente androstenediona em estrona e testosterona em estradiol. Receptores de estrógenos e a aromatase são expressos em vários tecidos e tipos de células, sugerindo um diversificado papel para o estrogênio.¹

O grau de maturação da placa epifisária de crescimento é fator determinante do potencial de crescimento e depende da ação estrogênica.² O papel fundamental do estrogênio na maturação esquelética foi inicialmente reconhecido na década de 90 quando foram descritos os casos de dois homens adultos jovens, um portador de uma mutação inativadora no receptor de estrogênio e o outro portador de uma mutação inativadora do gene da aromatase.^{2,3} Ambos apresentavam alta estatura e epífises não fundidas e reforçaram o conceito de que o estrogênio é o grande responsável pelo avanço da maturação óssea. Estas observações levaram ao uso de terapias que tinham o objetivo de neutralizar os efeitos do estrogênio na placa de crescimento.

Os inibidores da aromatase (IA) são usados há décadas como opção de tratamento para neoplasia de mama. Com o advento dos compostos de terceira geração (anastrozol e letrozol), que proporcionam um bloqueio da aromatização de quase 98% e prolongam o tempo de crescimento linear por retardar o fechamento das epífises, esses fármacos tornaram-se uma opção *off-label* para o tratamento da baixa estatura idiopática (BEI) e atraso constitucional do crescimento e puberdade (ACCP) em meninos.⁴

O presente relato descreve a evolução favorável do tratamento com inibidor da aromatase (IA) em um paciente com baixa estatura familiar idiopática.

RELATO DE CASO

Paciente, sexo masculino, apresentou-se no ambulatório aos 7,5 anos de idade com queixa de baixa estatura percebida a partir dos 2 anos. Não referia outras queixas na consulta inicial e relatava consanguinidade entre os pais. Ao exame físico, encontrava-se pré-púbere com altura 105 cm (-3,63 DP), índice de massa corporal 15,8 kg/m² (+0,12 DP) e altura alvo 159,6 cm (-1,79 DP). A idade óssea era compatível com 5 anos e a avaliação laboratorial revelou níveis normais de IGF-1. Realizou teste de estímulo com clonidina obtendo pico de GH 18,8 ng/mL. Aos 9,6 anos, ainda pré-púbere, apresentava altura de 115,5 cm (-3,2 DP) e velocidade de crescimento 6 cm/ano. Foi submetido a teste terapêutico com somatropina, mas após 13 meses, o tratamento foi suspenso por não apresentar aumento significativo na velocidade de crescimento em relação ao basal (< 50%). Aos 14,5 anos iniciou a puberdade. Aos 16,5 anos, apresentava-se com altura de 151 cm (-3 DP), G3P3, idade óssea de 14 anos e altura final prevista pelo Bayley-Pinneau 162,8 cm. O paciente referia insatisfação com a própria altura e sinais de baixa estima. Optamos por iniciar anastrozol 1 mg ao dia. Aos 18 anos e 7 meses, o paciente apresenta-se com altura de 161,4 cm (DP

-1,56), idade óssea 15 anos (Figura 1) e previsão de altura final 166,7 cm. O tratamento foi bem tolerado sem efeitos adversos sobre a coluna vertebral (Figura 2) e perfil lipídico.

Figura 1. Idade óssea aproximadamente de 15 anos com idade cronológica de 18 anos e 7 meses.



Figura 2. Radiografia de coluna tóraco-lombar após tratamento com anastrozol.



DISCUSSÃO

A terapêutica com IA pode ser considerada em jovens do sexo masculino com BEI (altura <-2 DP para idade e sexo) e/ou que têm previsão de altura final <-2 DP da estatura média parental, com puberdade iniciada e idade óssea menor que 14 anos.⁵ Considerando o seu mecanismo de ação, está contraindicado em meninos pré-púberes e em mulheres. Além disso, o tratamento não deve ser iniciado em pacientes que apresentam acometimento ósseo.⁵

Os estudos mais recentes evidenciam a eficácia dos IA ao desacelerar a progressão da idade óssea e aumentar a previsão

da estatura final em meninos com BEI ou ACCP tratados por 1-3 anos. O benefício da manutenção do tratamento por períodos maiores não foi comprovado.⁵⁻⁷ Em relação à altura adulta final, os estudos ainda são escassos.

O uso de IA é bem tolerado e não tem sido associado a efeitos colaterais importantes, mas é preciso avaliar o perfil lipídico e potenciais alterações ósseas durante o tratamento. O mecanismo pelo qual os IA podem predispor a deformidades vertebrais não está claro⁸ e, no que diz respeito à fragilidade óssea, o tratamento com IA não foi associado com diminuição da massa óssea.^{9,10}

Em um grupo de adolescentes tratados com letrozol, ocorreu um decréscimo nos níveis de HDL-colesterol de forma transitória. Os níveis de LDL-colesterol, triglicérides e apolipoproteína B não parecem ser afetados pelo uso de IA.¹¹ Com relação à sensibilidade à insulina, os efeitos são neutros ou ocorre uma redução dos níveis de insulinemia.

Não há evidências de que a supressão estrogênica com o uso de IA em adolescentes do sexo masculino leve a um

REFERÊNCIAS

1. Bulun SE, Takayama K, Suzuki T, Sasano H, Yilmaz B, Sebastian S. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. *Semin Reprod Med.* 2004;22(1):5-9.
2. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1056-61.
3. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3689-98.
4. Geffner ME. Aromatase inhibitors to augment height: Continued caution and study required. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(6):256-61.
5. Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(5):1167-79.
6. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6396-402.
7. Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):135-47.
8. Hero M, Makitie O, Kroger H, Nousiainen E, Toiviainen-Salo S, Dunkel L. Impact of Aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature. *Horm Res.* 2009;71(5):290-7.

efeito negativo significativo sobre o desempenho cognitivo.¹² Em relação a possível interferência na espermatogênese, não foram encontrados efeitos adversos importantes após tratamento com IA.¹³

Para o acompanhamento de pacientes em tratamento com IA, recomenda-se além da avaliação antropométrica e do estadiamento puberal em cada visita, monitorar sinais clínicos de excesso de andrógenos. A avaliação laboratorial e radiológica deve incluir dosagem de testosterona, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), estradiol, inibina B, hemograma, 25-OH Vitamina D, perfil lipídico, função hepática, idade óssea, radiografia de coluna e, quando disponível, densitometria óssea.^{14,15}

CONCLUSÃO

A utilização de IA por dois anos em um menino com baixa estatura familiar e atraso puberal demonstrou ser uma alternativa segura, eficaz e de baixo custo em relação ao uso de GH para aumentar a previsão de altura final.

9. Taxel P, Kennedy DG, Fall PM, Willard AK, Clive JM, Raisz LG. The effect of aromatase inhibition on sex steroids, gonadotropins, and markers of bone turnover in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2869-74.
10. Wickman S, Kajantie E, Dunkel L. Effects of suppression of estrogen action by the p450 aromatase inhibitor letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3785-93.
11. Hero M, Ankarberg-Lindgren C, Taskinen MR, Dunkel L. Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(3):453-60.
12. Hero M, Maury S, Luotoniemi E, Service E, Dunkel L. Cognitive effects of aromatase inhibitor therapy in peripubertal boys. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:149-55.
13. Mauras N, Bell J, Snow BG, Winslow KL. Sperm analysis in growth hormone-deficient adolescents previously treated with an aromatase inhibitor: comparison with normal controls. *Fertil Steril.* 2005;84(1):239-42.
14. Cappa M, Cianfarani S, Ghizzoni L, Loche S, Maghnie M, editors. *Advanced therapies in pediatric endocrinology and diabetology.* [S. l.]: Karger, 2016. Volume 30, Endocrine Development; p. 130-40.
15. McGrath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 8;(10):CD010888.

Como citar:

Cavalcante AP, Fontenele EG, Moreira IM, Quezado R, Quidute AR. Tratamento da baixa estatura idiopática com inibidor da aromatase: relato de caso. *Rev Med UFC.* 2017 mai-ago;57(2):73-75.