



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

AUGUSTO CÉSAR NABUCO DE ARAUJO FARO

AVALIAÇÃO OCULAR EM INDIVÍDUOS ADULTOS
COM DEFICIÊNCIA ISOLADA E CONGÊNITA
DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

ARACAJU

2017

AUGUSTO CÉSAR NABUCO DE ARAUJO FARO

**AVALIAÇÃO OCULAR EM INDIVÍDUOS ADULTOS
COM DEFICIÊNCIA ISOLADA E CONGÊNITA
DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manuel
Hermínio de Aguiar Oliveira.

ARACAJU

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

F237a Faro, Augusto César Nabuco de Araujo
Avaliação ocular em indivíduos adultos com deficiência isolada e congênita do hormônio do crescimento / Augusto César Nabuco de Araujo Faro; orientador Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira. – Aracaju, 2017.
90 f.: il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2017.

1. Hormônio do Crescimento. 2. Fator de Crescimento Insulin-Like I. 3. Acuidade Visual. 4. Pressão Intraocular. 5. Comprimento Axial do Olho. 6. Câmara Anterior. 7. Córnea. I. Oliveira, Manuel Hermínio de Aguiar, orient. II. Título.

CDU 617.7

AUGUSTO CÉSAR NABUCO DE ARAUJO FARO

**AVALIAÇÃO OCULAR EM INDIVÍDUOS ADULTOS
COM DEFICIÊNCIA ISOLADA E CONGÊNITA
DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Sergipe.

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira – UFS

1º Examinador: Prof. Dra. Anita Hermínia de Oliveira Souza – UFS

2º Examinador: Prof.^a Carla Raquel Oliveira Simões – UFS

3º Examinador: Prof. Francisco de Assis Pereira – UFS

4º Examinador: Prof. Dr. Gustavo Barreto de Melo – UFS

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Prof.Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira, pela elegância na transmissão dos ensinamentos, amizade e orientação.

Aos meus pais Hélio (in memoriam) e Raimunda, meus primeiros incentivadores e por terem sempre acreditado em mim.

A minha esposa Cássia Maria e meus filhos Rafael e Renata, que juntos souberam entender mais esse desafio.

Prof.^a Dr.^a Carla Raquel Oliveira Simões, Prof. Dr. Francisco de Assis Pereira e Prof.Dr. Gustavo Barreto de Melo, a força da palavra de vocês contribuiu enormemente para o aprimoramento e conclusão da tese.

Prof.Dr. João Marcelo de Almeida Gusmão Lyra, por atender ao nosso convite e contribuir para o êxito do nosso trabalho.

Prof.^a Dr.^a Anita Hermínio Oliveira Souza, pela disponibilidade em solucionar desafios.

A colega e amiga Virgínia Gurgel, fizemos uma parceria científica que deu certo.

Prof.^a Dr.^a Viviane Correia, pela somação, acreditando no sucesso dessa pesquisa.

Aos colegas Fernando Carvalho, Thiago Chagas, Honório de Barcelos e Álvaro Rossi pela ajuda e incentivo.

A Associação de Anões dos habitantes da cidade de Itabaianinha/Sergipe

Ao corpo clínico e funcionários do Hospital Ocular, muito obrigado pela atenção, carinho e ajuda a mim e aos pacientes que participaram desse trabalho.

A todos os Professores e Funcionários do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, pela inestimável colaboração.

A todos os participantes da pesquisa, pelo esforço e disponibilidade, necessários ao avanço do conhecimento científico.

AVALIAÇÃO OCULAR EM INDIVÍDUOS ADULTOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA E CONGÊNITA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

AUGUSTO CÉSAR NABUCO DE ARAUJO FARO

RESUMO

OBJETIVO: A função ocular é fundamental para a adaptação ambiental e a capacidade de sobrevivência. Fatores de crescimento são julgados necessários para alcançar um globo ocular maduro, e conseqüente visão adequada. No entanto, as consequências da deficiência isolada do hormônio de crescimento circulante (GH) e do seu efector, o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) nos aspectos físicos do olho humano ainda são debatidas. Um modelo de deficiência isolada de GH não tratada (DIGH) pode esclarecer esta questão. O objetivo deste estudo foi avaliar os aspectos físicos do globo ocular de indivíduos adultos com DIGH que nunca receberam terapia com GH.

DESENHO: Estudo transversal.

MÉTODOS: **Ambiente:** Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe, Brasil. **Pacientes:** 25 indivíduos adultos (13 homens, com média de idade de 50,1 anos, entre 26 e 70 anos), com DIGH homozigotos para uma mutação nula (c.57 + 1G> A) no gene do receptor GHRH do grupo DIGH e 28 controles (15 homens, com média de idade de 51,1 anos, entre 26 e 67 anos), pareados, foram submetidos à avaliação endócrina e oftalmológica. **Principais medidas:** acuidade visual (AV), pressão intraocular (PIO), refração (equivalente esférico, EE), comprimento axial ocular (CA), profundidade da câmara anterior (PCA), medida da espessura do cristalino (EC), profundidade do vítreo (PV), curvatura corneana média (CCM) e espessura central corneana (ECC).

RESULTADOS: Indivíduos com DIGH apresentaram IGF-I sérico não mensurável, similar AV, PIO e EC, valores mais altos do EE e CCM, e menores valores do CA, PCA, PV e ECC em comparação com os controles, mas dentro das respectivas faixas normais. Enquanto a estatura média no grupo DIGH foi de 78% do grupo de controle, a média da circunferência da cabeça foi de 92% e a média do comprimento axial foi de 96%.

CONCLUSÃO: Essas observações sugerem efeitos oculares discretos em indivíduos adultos com grave deficiência de IGF-I devido à DIGH não tratada.

Palavras-chave:GH, Deficiência de GH,IGF-I, acuidade visual, erro refracional, pressão intraocular, comprimento axial, profundidade da câmara anterior, espessura da córnea.

OCULAR EVALUATION IN ADULT INDIVIDUALS WITH ISOLATED AND CONGENITAL GROWING HORMONE DEFICIENCY

AUGUSTO CÉSAR NABUCO DE ARAUJO FARO

ABSTRACT

OBJECTIVE: Ocular function is fundamental for environmental adaptation and survival capacity. Growth factors are necessary for a mature eyeball, needed for adequate vision. However, the consequences of the deficiency of circulating growth hormone (GH) and its effector insulin-like growth factor I (IGF-I) on the physical aspects of the human eye are still debated. A model of untreated isolated GH deficiency (IGHD), with low but measurable serum GH, may clarify this issue. The aim of this study was to assess the ocular aspects of adult IGHD individuals who have never received GH therapy.

DESIGN: Cross sectional study.

METHODS: **Setting** University Hospital, Federal University of Sergipe, Brazil. **Patients:** Twenty-five adult (13 males, mean age 50.1 years, range 26 to 70 years old) IGHD subjects homozygous for a *null* mutation (c.57+1G>A) in the GHRH receptor gene, and 28 (15 males, mean age 51.1 years, range 26 to 67 years old) controls were submitted to an endocrine and ophthalmological assessment. Forty-six IGHD and 50 control eyes were studied. **Main outcome measures:** Visual acuity, intraocular pressure (IOP), refraction (spherical equivalent), ocular axial length (AL), anterior chamber depth (ACD), lens thickness (LT), vitreous depth (VD), mean corneal curvature (CC) and central corneal thickness (CCT).

RESULTS: IGHD subjects exhibited unmeasurable serum IGF-I levels, similar visual acuity, intraocular pressure and LT, higher values of spherical equivalent and CC, and lower measures of AL, ACD, VD and CCT in comparison to controls, but within their respective normal ranges. While mean stature in IGHD group was 78 % of the control group, mean head circumference was 92 % and axial AL was 96 %.

CONCLUSIONS: These observations suggest mild ocular effects in adult subjects with severe IGF-I deficiency due to non-treated IGHD.

Key Words: GH, GH deficiency, IGF-I, visual acuity, error of refraction, intra ocular pressure, anterior chamber depth and central corneal thickness.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Imagem do olho.....	16
FIGURA 2 –Olho emetrope e ametrope.....	19
FIGURA 3 – Anões de Itabaianinha com a equipe de pesquisa.....	25
FIGURA 4 – Mutação homozigótica do gene do receptor do GHRH, na DIGH de Itabaianinha	26
FIGURA 5 – Optótipos de Snellen.....	33
FIGURA 6– Medida de pressão intraocular e gráficos das miras.....	35

LISTA DE TABELA E GRÁFICOS

TABELA 1 – Aspectos físicos e bioquímicos na DIGH e controles	39
TABELA 2– Aspectos oculares encontrados na DIGH e controles. Os valores são expressos em média (Desvio padrão)	40
GRÁFICO1 –Equivalente esférico nos indivíduos com DIGH e controles.....	41
GRÁFICO 2 – Comprimento axial do globo ocular na DIGH e controles em valores absolutos e corrigidos pela estatura.....	42
GRÁFICO 3 – Profundidade da câmara anterior nos indivíduos com DIGH e controles.....	43
GRÁFICO 4 – Espessura central da córnea nos indivíduos com DIGH e controles.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALS – Subunidade proteica ácido lábil (*Acid-labilesunit*)
AV – Acuidade visual
CA – Comprimento axial
CCM – Curvatura corneana média
DGH – Deficiência de GH
DIGH- Deficiência isolada de GH
ECC- Espessura central da córnea
EE – Equivalente esférico
EC – Espessura do cristalino
GH – Hormônio do crescimento (*Growthhormone*)
GHBP – Proteína ligadora de GH (*GH bindingprotein*)
GHR – Receptor do hormônio do crescimento (*GH receptor*)
GHRH – Hormônio liberador do hormônio do crescimento (*GH releasinghormone*)
GHRHR – Receptor do GHRH (*GHRH receptor*)
GHSR – Receptor específico para secretagogos do GH (*GH secretagogue receptor*)
IGF I – Fator de crescimento semelhante à insulina (*Insulinlikegrowth fator*)
IGFBP- Proteína ligadora do IGF (*IGF bindingprotein*)
mRNA – RNA mensageiro
OCT – Tomografia de coerência óptica (*Opticalcoherencetomography*)
PC – Perímetro cefálico
PCA – Profundidade da câmara anterior
PIO – Pressão intraocular
PL – Hormônio lactogênio placentário (*placenta allactogen*)
PV – Profundidade do vítreo
REM – Movimento rápido dos olhos (*Rapideyemovement*)
rhIGF- I – IGF- I recombinante humano (*recombinant human IGF-I*)
RNA – Ácido ribonucleico (*Ribonucleicacid*)

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO .	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 O Sistema Visual	16
2.1.1 Córnea	18
2.1.2 Cristalino	18
2.1.3 Câmara Anterior	18
2.1.4 Humor Aquoso	18
2.1.5 Vítreo	19
2.1.6 Retina	19
2.2 Olho emétrepe e Olho amétrepe	20
2.2.1- Olho emétrepe (normal)	20
2.2.2 - Olho amétrepe (vício de refração)	20
2.3 Eixo GHRH, GH e IGF(s)	20
2.3.1 GH	20
2.3.2 IGF-I e IGF-II	22
2.3.3 GHRH	22
2.3.4	
GHRHR	232
2.3.5 Deficiência do GH em Itabaianinha	23
2.4 GH e Sistema Visual	28
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo Geral	31
3.2 Objetivos Específicos	31
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
4.1 Delineamento do estudo	32
4.2 Casuística	32
4.3 Método	32
4.3.1 Coleta de Dados	32
4.3.2 Protocolo de Estudo	33
4.3.3 Medida da Acuidade Visual	33
4.3.4 Pressão Intraocular	35

4.3.5 Refração.....	37
4.3.6 Ecobiometria	37
4.3.7 Tomografia Corneana	37
4.4 Análise Estatística	38
4.5 Aspectos Éticos	38
5 RESULTADOS	39
6 DISCUSSÃO	46
7 CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE A.....	63
APÊNDICE B.....	68
APÊNDICE C	90

1 INTRODUÇÃO

O tamanho do corpo e a função ocular são fundamentais para a adaptação ambiental e capacidade de sobrevivência, mas pode envolver diferentes padrões de regulação, refletindo uma hierarquia fisiológica. O tamanho do corpo, geralmente avaliado pela estatura, é uma medida dos efeitos pós-natais do hormônio do crescimento (GH) e do seu efector circulante, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I), nos ossos e cartilagens. A função ocular adequada reflete o equilíbrio entre o poder de refração e o tamanho ocular, definido pelo alongamento normal do olho emétrepe. Olhos anormalmente longos ou curtos levam à miopia e hipermetropia, respectivamente. O tamanho e a função ocular são provavelmente mais importantes do ponto de vista evolutivo do que o tamanho do corpo. Eles podem ter um controle mais robusto com envolvimento fetal ou pós-natal do GH, IGF-I, IGF tipo II (IGF-II), com ações endócrinas, autócrinas ou parácrinas e possivelmente também outros fatores sinalizadores de crescimento (CUTHBERTSON et al., 1989); (HARVEY & MARTINEZ-MORENO, 2016). Enquanto o desenvolvimento da esclera é o fator primordial para o tamanho ocular, a córnea é crucial para a entrada da luz e refração (OZANICS et al., 1976); (SELLHEYER & SPITZNAS, 1988).

A interação entre o sistema GH / IGF e o tamanho ocular é amplamente desconhecida. A deficiência de GH (DGH) em crianças é frequentemente associada a olhos curtos e consequente hipermetropia (PARENTIN & PERISSUTTI, 2005). No entanto, há controvérsia sobre o efeito da DGH sobre a espessura central corneana (ECC) e a pressão intraocular (PIO), ambas aumentadas em um estudo (PARENTIN & PENSIERO, 2010), mas normal em dois outros estudos: um em crianças sob terapia com GH (NALCACIOGLU-YUKSEKKAYA et al., 2014) e em outro antes da terapia (CIRESI et al., 2014). Essa discrepância pode refletir a heterogeneidade das causas e gravidade da DGH e o déficit ou a reposição de outros hormônios em defeitos pituitários múltiplos.

Seria, portanto, interessante avaliar os aspectos físicos oculares em indivíduos adultos com DGH isolada não tratada (DIGH). No entanto, DIGH é uma doença rara, ocorrendo em 1:3.480 a 1:10.000 nascidos vivos (VIMPANI et al., 1977) e a maioria dos casos são tratados com reposição de GH durante a infância. Descrevemos, na região rural do Nordeste do Brasil, um estudo de coorte de indivíduos DIGH homozigóticos para a mutação c.57 + 1G > A no gene do receptor do GHRHR (SALVATORI et al., 1999), causando níveis de GH muito baixos e IGF-I majoritariamente indetectável ao longo da vida (AGUIAR-OLIVEIRA et

al.,1999). Notavelmente, estes indivíduos comDIGH exibem longevidade normal e satisfatória adaptação ambiental (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999). Conforme mostramos recentemente, eles apresentam um fenótipo retiniano levemente alterado, havendo uma redução moderada dos pontos de ramificação dos vasos da retina (PEREIRA-GURGEL et al., 2016).

Os indivíduos adultos com DIGH apresentam severa baixa estatura (altura final de 107 a 136 cm, considerando ambos os gêneros)(AGUIAR-OLIVEIRA& SALVATORI, 2011), com menor redução no perímetro cefálico (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2003). Não sabemos o impacto deste modelo de DIGH no crescimento ocular e como este é influenciado pela deficiência de IGF-I, estatura ou perímetro cefálico. Esta tese incorpora aos aspectos retinianos (Apêndice A), os aspectos físicos do globo ocular desses indivíduos com DIGH, a fim de esclarecer o impacto desta deficiência hormonal no desenvolvimento ocular.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O Sistema Visual

O globo ocular (figura 1) situa-se na órbita, onde é protegido pela gordura orbitária, os anexos oculares (pálpebra, supercílios, cílios e glândulas lacrimais e acessórias), também o protege. São três as camadas do olho: esclerótica (branco do olho) é a mais externa, coróide (túnica vascular) é a intermediária, e a retina a mais interna. A íris (área colorida) é a região anterior da coróide, responsável pela quantidade de luz que entra no olho através da pupila, que em conjunto com os músculos ciliares e o cristalino (a lente do olho), participa do processo de acomodação visual, mecanismo pelo qual ajustamos o foco dos objetos na fóvea, região central da mácula, localizada na retina, que através do nervo óptico levará a imagem ao cérebro. A movimentação do olho é realizada através dos músculos extraoculares, sendo quatro músculos retos e dois oblíquos.

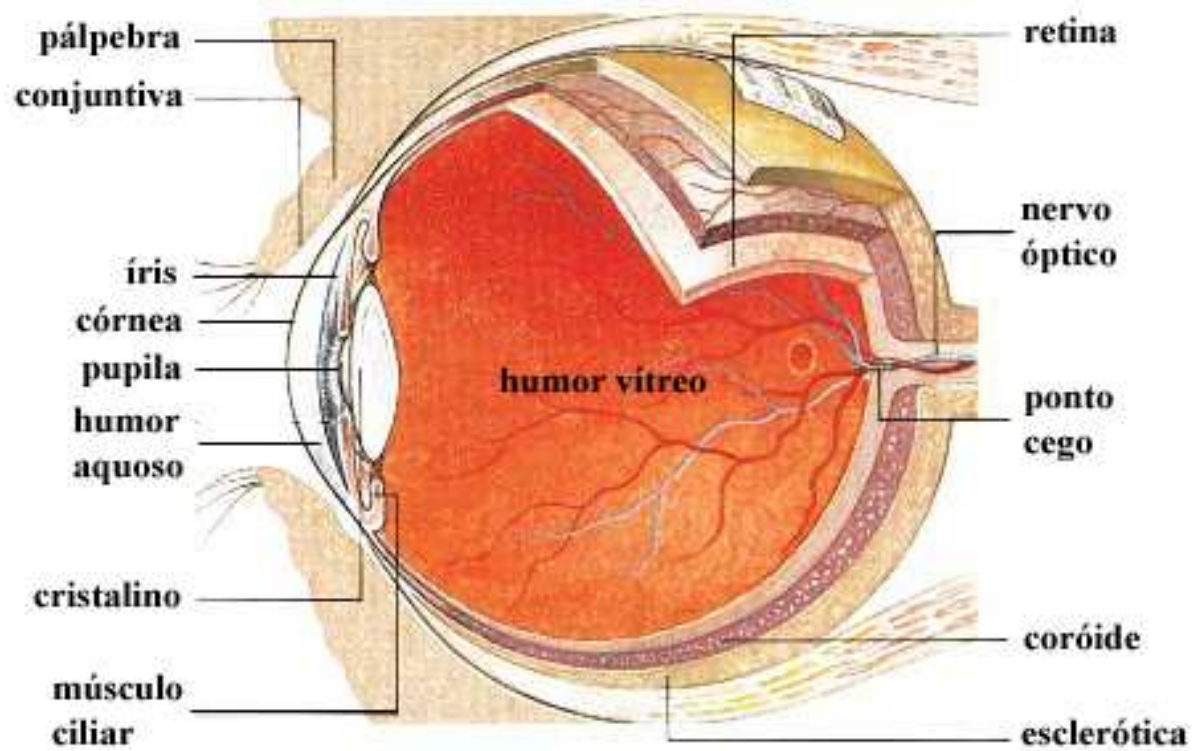


FIGURA 1 – Imagem do olho. Fonte: Domínio público.

2.1.1 Córnea

A córnea normal (figura 1) é a região anterior e aproximadamente circular, sendo perfeitamente transparente no envoltório escleral do olho. É composta de cinco camadas: epitélio, a mais anterior; membrana de Bowman; estroma; membrana de Descemet e endotélio. É uma estrutura avascular e as necessidades nutricionais e de oxigênio são conferidas anteriormente pela atmosfera e filme lacrimal, e posteriormente pelo humor aquoso e circulação límbica. Água é removida a partir do estroma, pela atividade de bomba do endotélio, que mantém sua hidratação normal, espessura e transparência. (SPALTON, 1989).

2.1.2 Cristalino

O cristalino (figura 1) é formado de 65% de água, 35% de proteínas e de substâncias minerais. É dividido em cápsula, córtex e núcleo, está ligado ao corpo ciliar pela Zônula de Zinn, participando ativamente do processo da acomodação visual (processo que direciona a imagem até a retina). No indivíduo jovem, o núcleo apresenta flexibilidade maior que o córtex, No decorrer dos anos, a sua consistência aumenta e ele se torna mais rígido que o córtex, pois, as fibras produzidas anteriormente são empurradas na direção do centro do cristalino, formando a catarata. (SPALTON, 1989)

2.1.3 Câmara Anterior

A câmara anterior (figura 1) é o espaço entre a face anterior da íris e a face posterior da córnea; o humor aquoso que é produzido nos processos ciliares do corpo ciliar, passa para a câmara posterior (que é o espaço entre a face posterior da íris e a anterior do cristalino), passa pela pupila até a câmara anterior e será drenado pelo ângulo irido-corneano, há uma associação bem descrita entre uma câmara anterior rasa e glaucoma de ângulo fechado (KANSKY & BOWLING, 2011).

2.1.4 Humor Aquoso

É secretado pelos processos ciliares do corpo ciliar, 70% é produzido de forma ativa e 30% por ultra filtração, difusão e pressão osmótica, sendo o transporte de sódio decisivo para

esse mecanismo. Preenche as câmaras anterior e posterior. Sua função é fornecer oxigênio e nutrientes para os tecidos intraoculares, além de remover metabólitos. A pressão ocular normal depende da relação entre a produção e a eliminação do humor aquoso do olho. Os vasos sanguíneos do corpo ciliar possuem numerosas fibras pertencentes ao sistema nervoso simpático, através dos quais se processa a ação de determinados medicamentos no tratamento do glaucoma (KANSKY&BOWLING, 2011).

2.1.5 Vítreo

É um líquido viscoso (gel vítreo), praticamente destituído de células, que contém 99% de água, baixo teor de moléculas (ácido hialurônico e fibrilas do colágeno) e células. Apresenta características indispensáveis para assegurar a transparência desse meio, sem uma função definida, não contribui para a manutenção do tônus ocular e o olho destituído cirurgicamente desse gel não é prejudicado em sua função. Não obstante, o relacionamento físico entre o vítreo e a retina, constitui a base de uma série de alterações patológicas que ameaçam a função visual (KANSKY& BOWLING, 2011).

2.1.6 Retina

Formada por duas camadas: a mais externa, o epitélio pigmentar da retina e a mais interna, a retina neuro sensorial, formada pelos fotorreceptores (cones e bastonetes), células bipolares e as células ganglionares, estas, juntas compõem o nervo óptico; as células de Müller são de sustentação e as células horizontais, com função de transmissão do estímulo nervoso. Os fotorreceptores (cones no centro e bastonetes mais na periferia) são os responsáveis pela captação da imagem e enviá-la ao cérebro através o nervo óptico, essas células são nutridas pelo epitélio pigmentado da retina, sob a ação dos raios luminosos, os pigmentos visuais dos fotorreceptores, sofrem alterações estruturais para a concretização do ciclo visual. (KANSKY& BOWLING, 2011).

2.2 Olho emétrepe e Olho amétrepe

2.2.1- Olho emétrepe (normal), é aquele que não apresenta necessidade de correção visual (figura 2)

2.2.2 - Olho amétrepe (apresenta vício de refração), é aquele que necessita de correção visual, que inclui:

a - Miopia – CA maior que o olho emétrepe, o foco se forma antes da retina (figura 2).

b - Hipermetropia – CA menor que o olho emétrepe, o foco se forma depois da retina (figura 2).

c - Astigmatismo – pode ser irregular, decorrente de alterações na córnea como cicatrizes por exemplo, e regular, que é o mais comum, decorrente de curvaturas diferentes na córnea, formando um foco mais próximo e outro mais afastado da retina (Figura 2) (VAUGHAN & ASBURY, 2011).

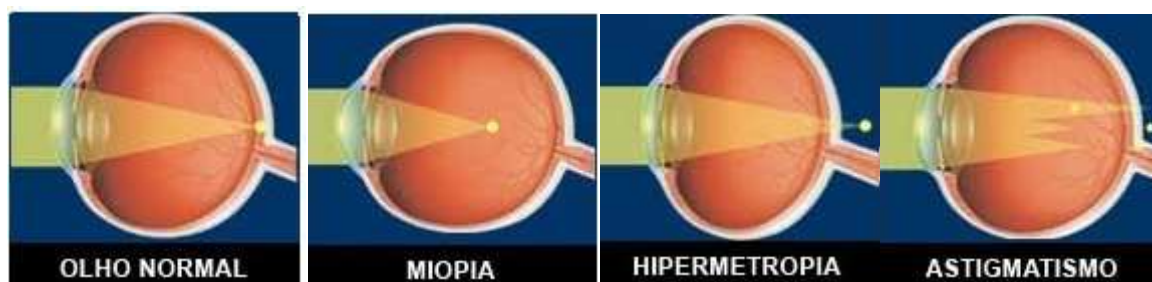


FIGURA 2 – Olho emétrepe (normal) e olhos amétrepe (Vícios de refração). Fonte: Domínio Público.

2.3 Eixo GHRH, GH e IGF(s)

2.3.1 GH

O GH é sintetizado, armazenado e secretado pelas células somatotróficas da hipófise anterior. O gene codificador deste hormônio também se expressa em outros tecidos, como nos sistemas imune, tegumentar, respiratório, digestivo e visual, além dos ovários (HARVEY, 2007). O GH promove o crescimento linear somático (vida pós-natal), exercendo várias funções no metabolismo proteico, glicídico, lipídico e mineral e interfere na regulação do apetite, temperatura do corpo, função sexual e fertilidade, entre outras funções. Há décadas foi

descrito o importante papel do lobo anterior da hipófise na regulação do metabolismo geral e as consequências decorrentes da hipofisectomia total ou apenas do lobo anterior em vários modelos animais (HOUSSAY, 1936). Os principais hormônios hipotalâmicos que controlam a secreção de GH são o GHRH, estimulante e a somatostatina, que tem ação inibitória. Outros estímulos também modulam a secreção de GH, como, por exemplo, a grelina (hormônio produzido principalmente no estômago, mas também no hipotálamo), que tem ação estimulatória e outros secretagogos também estimulam a secreção do GH via receptor específico para secretagogos do GH (GHSR), que se expressa tanto na pituitária anterior como em várias áreas do cérebro. O sono, a hipoglicemia e outros hormônios (tireoidianos e esteroides gonadais) também modulam a secreção do GH (HARVEY et al., 2007; LOW, 2008; MATINELLI; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008). O GH hipofisário é secretado em pulsos (6 a 10 no homem e 6 a 20 pulsos na mulher, nas 24 horas), principalmente no início das fases III e IV do sono. A periodicidade dos pulsos parece ser determinada pela somatostatina e a amplitude pelo GHRH (AGUIAR-OLIVEIRA & SALVATORI, 2011).

O GH exerce suas ações de forma endócrina, autócrina e parácrina (estas últimas predominando nos sítios de secreção extra pituitários). Age de forma direta como na diferenciação dos condrócitos nas áreas de crescimento das cartilagens ou através do seu principal efector, o fator de crescimento insulina-símile tipo I (IGF-I). O cluster de genes que codificam o GH humano e o hormônio lactogênio placentário (PL) também chamado de somatotrofina coriônica, se localiza no braço longo do cromossomo 17 e compreende 5 membros: GH-N, PL-L, PL-A, GH-V e PL-B. Esses genes apresentam 95% da similaridade entre si e cada um deles é composto por 5 exons separados por quatro introns. O gene GH-N é expresso nos somatotrofos da hipófise anterior e os outros quatro são expressos no sinciotrofoblasto placentário. O GH humano é codificado pelo gene GH-N que codifica uma proteína de 191 aminoácidos e 22 KDa (isoforma mais abundante do GH humano) e pelo GH-V, que codifica uma isoforma placentária também de 22KDa e difere do GH pituitário em 13 aminoácidos. As atividades somatotróficas do GH 22KDa pituitário e do GH 22KDa placentário são semelhantes. (BOGUSZEWSKI, 1997).

Metade do GH circulante se liga a uma proteína ligadora (GHBP), que corresponde à porção extra celular do receptor do GH, este receptor apresenta um domínio extra celular, uma porção transmembrânica e um domínio citoplasmático. A transmissão do sinal ocorre pela ativação da enzima Janus Kinase2 (JAK 2) havendo fosforilação de outras proteínas de sinalização intra celular, entre elas os STAT (do inglês *signaltransducersandactivatorsoftranscription*) 1,3 e 5 e componentes da via das MAP

(*mitogen-activated protein*). A fosforilação do STAT 5 participa da regulação da secreção do IGF-I e da proteína ligadora do IGF (IGFBP-3) (MARTINELLI; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008; MELMED & KLEINBERG, 2008; SPIEGEL; CARTER-SU; TAYLOR, 2008).

2.3.2 IGF-I e IGF-II

O IGF-I é sintetizado predominantemente no fígado, mas também em vários outros tecidos, sendo o principal responsável pelo crescimento pós-natal. Já o IGF-II é o principal responsável pelo crescimento pré-natal. Ambos apresentam ação endócrina, autócrina e parácrina. Estes fatores são moléculas de cadeia única e têm 62% de homologia entre si. São produzidos em quase todos os tecidos, sendo secretados à medida que são produzidos, não existindo local de armazenamento. Circulam sob a forma de um complexo ternário de 150 KDa, do qual também fazem parte: o IGF-I, uma proteína transportadora de IGF-I (IGFBP-3) e uma sub unidade proteica ácido lábil (ASL). O complexo ternário funciona como um reservatório circulante. A ação dos IGFs I e II decorre do acoplamento destes fatores aos receptores tipo 1 e tipo 2 (IGF-1R e IGF-2R). Na vida intrauterina os IGFs são menos dependentes do GH, de modo que crianças com deficiência de GH têm crescimento normal ou pouco afetado ao nascer. (AGUIAR-OLIVEIRA & SALVATORI, 2011; MARTINELLI & CUSTÓDIO, 2008; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008).

2.3.3 GHRH

No hipotálamo humano o GHRH existe em duas formas: GHRH (1-44) NH₂ e GHRH (1-40) OH. O gene do GHRH também se expressa em outros tecidos humanos como ovário, útero e placenta, com função desconhecida. Entre as poucas funções extrapituitárias conhecidas do GHRH destaca-se o aumento do sono não REM (do termo em inglês *rapid eye movement*), período onde ocorre a maior secreção do GH. Na pituitária, o GHRH age quase unicamente sobre o GH e provoca a liberação deste hormônio em 15-45 minutos com retorno aos níveis basais em 90-120 minutos, além de agir como fator de crescimento dos somatotrófos.

2.3.4 GHRHR

O GHRHR é da família de receptores acoplados à proteína G. Trata-se de estrutura composta por um domínio NH₂ terminal extra celular, sete hélices transmembrânicas e um domínio terminal COOH intracelular. O acoplamento do GHRH ao receptor leva à ativação da subunidade alfa da proteína G. Em consequência, há aumento da adenilciclase (ligada a membrana celular) que promove elevação do AMP cíclico (cAMP) citoplasmático, aumento do cálcio livre intracelular e consequente liberação do GH pré formado, transcrição de RNA mensageiro e síntese de novo GH. O gene que codifica o receptor do GHRH se localiza no braço curto do cromossomo 7. Mutações nesse gene causam formas familiares de deficiência de GH, como a mutação descrita em Itabaianinha – Sergipe (SALVATORI et al., 1999), indicando que nenhum outro gene pode suprir o efeito daquele específico para o receptor do GHRH. (LOW, 2008; SPIEGEL; CARTER-SU; TAYLOR, 2008).

2.3.5 Deficiência do GH em Itabaianinha

Em Itabaianinha-Sergipe descreveu-se um grupo de “anões” (figura 3), distribuídos em 7 gerações, com DIGH (atualmente a população é de aproximadamente 75 indivíduos), homozigóticos para a mutação c.57+1G>A, a segunda mutação descrita no gene que codifica o GHRHR (SALVATORI et al., 1999). A substituição da guanina por adenina (figura 4) impede a formação do RNA mensageiro do GHRHR e origina um receptor truncado e inoperante, levando a deficiência severa, congênita e vitalícia do GH (SALVATORI et al., 1999). A primeira mutação no gene do GHRHR foi descrita em 2 primas na Índia (WAJNRAJ et al., 1996) e posteriormente no Paquistão (em 18 indivíduos, os anões de Sindh) (MAHESHWARI, 1998), e em 2 irmãos do Sri Lanka (NETCHINE et al., 1998). A deficiência de GH dos anões de Itabaianinha se classifica como tipo IB na classificação de deficiências familiares de GH, tendo este tipo herança autossômica recessiva, níveis muito baixos de GH e ausência de anticorpos anti-GH, em caso de tratamento de reposição. Os outros tipos são: tipo IA, com herança autossômica recessiva, GH ausente, desenvolvimento de anticorpos anti-GH em caso de tratamento de reposição; tipo II, com herança autossômica dominante, níveis muito baixos de GH, ausência de anticorpos anti-GH e tipo III que cursa

com níveis muito baixos de GH, ausência de anticorpos anti-GH, é muito rara, ligada a cromossomo X e associada a complexas alterações clínicas. (SALVATORI, 2001).

Os anões de Itabaianinha formam o grupo de DIGH mais numeroso já descrito. A maioria nunca se submeteu a tratamento de reposição com GH, permitindo um estudo acurado das alterações decorrentes da deficiência isolada deste hormônio. Apresentam níveis muito baixos de GH, IGF-I, IGF-II, da ALS e de IFGBP-3, não respondem a teste de hipoglicemia insulínica, ao teste com clonidina ou com outros secretagogos, sugerindo que os vários estímulos de secreção do GH agem via GHRH (AGUIAR-OLIVEIRA & SALVATORI, 2001; AGUIAR-OLIVEIRA, 1999).

São características dessa população a acentuada baixa estatura, com altura final variando entre 107 a 136 cm ou -9,6 a -5,1 desvios padrão abaixo da média estatural, sendo que o perímetro cefálico é menos reduzido que a estatura (AGUIAR-OLIVEIRA & SALVATORI, 2011). A redução do crescimento não é uniforme nos tecidos não ósseos: a pituitária anterior é hipoplásica (OLIVEIRA et al., 2000); a tireoide (ALCANTARA et al., 2006), a massa ventricular esquerda (BARRETO-FILHO et al., 2002), o útero e o baço são menores; próstata e ovários são equivalentes, rins e fígado são maiores, (todos quando corrigidos para a superfície corporal) (OLIVEIRA et al., 2008). A resistência óssea medida pela ultrassonografia do calcâneo é menor, mas sem propensão a fraturas (PAULA et al., 2009).

Apresentam menor quantidade de massa magra e aumento percentual de gordura, principalmente abdominal, desde a infância (OLIVEIRA et al., 2008); (OLIVEIRA et al., 2011). O colesterol total e LDL são aumentados (GLEESON et al., 2002). Curiosamente os anões de Itabaianinha não apresentam hipoglicemia na infância, mas apresentam aumento da sensibilidade à insulina (AGUIAR-OLIVEIRA & SALVATORI, 2011; OLIVEIRA, 2011). A fertilidade é normal, a puberdade atrasada, a paridade diminuída e o climatério antecipado (MENEZES et al., 2008). Não apresentam comprometimento da qualidade de vida (BARBOSA et al., 2009) e a longevidade é normal (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2010).

A voz tem timbre agudo, com frequência fundamental (f_0) aumentada, mesmo quando comparada com outros grupos com baixa estatura por outras causas (VALENÇA, 2012). A falta do GH provoca alterações na face (OLIVEIRA-NETO et al., 2011), no aparelho fonador e na qualidade da voz (VALENÇA et al., 2012). Essas alterações neutralizam, na DIGH, as diferenças características de cada sexo e as decorrentes do envelhecimento, mantendo uma voz com padrão prépubere em ambos os sexos (VALENÇA et al., 2015).

Tontura, misofonia e discreta perda auditiva para altas frequências (PRADO-BARRETO et al., 2014) também são mais frequentes nos idosos de Itabaianinha.



FIGURA 3 - Anões de Itabaianinha com a equipe de pesquisa.
Fonte: Acervo do autor.

Modelo de Resistência ao GHRH

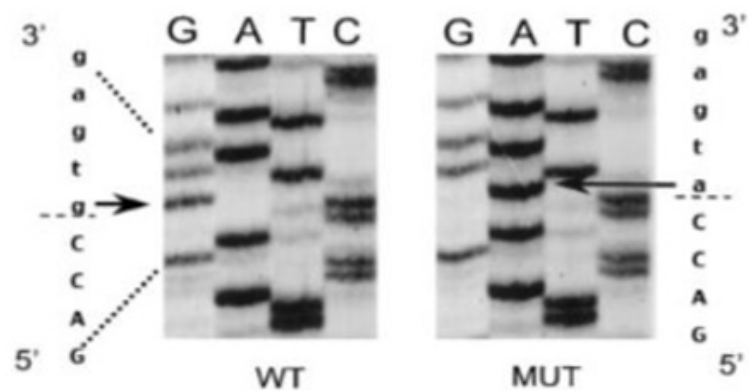


FIGURA 4 - Mutação homozigótica no sítio de *splicing* do íntron1 do gene do receptor do GHRH, Guanina → Adenina (c.57+1G>A), na DIGH de Itabaianinha. WT – não mutado; MUT – mutado (Com permissão de SALVATORI, *et al.*, 1999).

2.4 GH e Sistema Visual

O gene do GH se expressa em vários tecidos, além da pituitária – sistemas nervoso, digestivo, respiratório, imune, reprodutivo, tegumentar e, mais recentemente documentado, no sistema visual. Estes achados demonstram que, além de sítios de ação, esses tecidos são produtores de GH. O gene do GHR segue o mesmo padrão de distribuição, indicando que aqueles tecidos são sítios de ação do hormônio. A ação do GH nesses tecidos ocorre tanto diretamente quanto via IGF- I (BAUDET et al., 2008; HARVEY et al., 2007; HARVEY et al., 2003).

Nos peixes e anfíbios, o GH age diretamente ou via IGF-I e promove a proliferação de células da retina e do cristalino, respectivamente (HARVEY et al., 2007). Os pintos já eclodem dos ovos com o sistema visual bem formado, apesar dos somatotrófos da pituitária só se diferenciarem nos últimos dias de incubação e de não haver GH circulante até o último dia de vida embrionária (HARVEY et al., 1998). O desenvolvimento ocular, entretanto, não ocorre na ausência de GH, já que este está presente nos diversos tecidos oculares destas aves, córnea, esclera, coróide, cristalino, humor vítreo, epitélio pigmentar da retina, células ganglionares da retina e seus axônios e no cérebro (na área de projeção da retina), desde a vida embrionária precoce, antes mesmo do desenvolvimento da pituitária. Esses dados, então, indicam que o desenvolvimento do sistema visual das galinhas ocorre na ausência do GH pituitário. O vítreo de embriões precoces apresenta GH em níveis comparáveis aos da pituitária adulta. O RNA mensageiro do GH (GH-mRNA) nos tecidos oculares tem 100% de homologia com o GH-mRNA do GH pituitário. Desde o início da vida embrionária das aves o GHR-mRNA é detectável nos tecidos oculares, confirmando serem estes tecidos um sítio de produção do GHR. Da mesma forma que em outras espécies, o GH nesses animais age de forma autócrina e parácrina (BAUDET et al., 2008; HARVEY et al., 1998; HARVEY et al., 2007).

Em roedores o GH é encontrado nas camadas de células ganglionares da retina (onde se detecta a presença do GH-mRNA). Este achado sugere que a retina neural é um importante sítio de ação do GH. O GH também está presente no nervo óptico, quiasma e trato óptico, além do vítreo e cristalino (BAUDET et al., 2008; HARVEY et al., 2007). O IGF-II foi demonstrado na córnea e esclera em embriões de camundongos (CUTHBERTSON et al., 1989), enquanto o IGF-I provoca proliferação vascular em porcos (DANIS & BINGAMAN 1997; HARVEY et al., 2007).

Em humanos o GH e o IGF-I estão envolvidos no crescimento ocular, pela influência na síntese da matriz extra celular da esclera, interferindo na remodelação das fibras do colágeno e alongamento do olho, tendo um importante papel na redução da espessura corneana nos primeiros anos de vida. A maior espessura corneana pode representar um sinal de atraso no crescimento do olho em pacientes com deficiência de GH. Esse estudo mostrou a influência da espessura corneana na medida da PIO e a prevalência de hipermetropia em crianças com deficiência do crescimento (PARENTIN& PENSIERO, 2010).

Kirwansugeriu que o crescimento do olho através de um possível remodelamento e alongamento das fibras colágenas podem ter um significativo papel na redução do diâmetro antero-posterior do olho bem como na redução da espessura da córnea (KIRWAN et al., 2005).

Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos em um complexo mecanismo responsável pelo crescimento ocular, associados ao IGF-I, agindo na síntese da matriz extra celular da esclera(CUTHBERTSON et al.,1989;KIRWAN& FITZSIMON, 2005).

Crianças com DGH congênita apresentam olhos hipermetropes (olhos pequenos) demonstrando possível papel do GH no desenvolvimento do olho humano e consequente processo de emetropização. (PARENTIN& PERISSUTTI, 2004; PARENTIN& PERISSUTTI, 2005).

Estudos mostraram o papel do GH e IGF-I no desenvolvimento ocular de pacientes com Síndrome de Laron, um modelo de resistência ao GH com olhos de menores dimensões, (BOURLA et al 2006).

Observou-se que casos com acromegalia também apresentam aumento do diâmetro anteroposterior do globo ocular, comparando com pacientes normais(CIRESI et al., 2011; BRANSEN et al., 1980).

O GH foi detectado no sistema nervoso centralde fetos humanos e no vítreo de pacientes sem e com doença ocular (retinopatia diabética, descolamento de retina e hemorragia vítrea) (HARVEY et al., 2007;BAUDET et al., 2008; HARVEY et al., 2009).

O papel da retina como sítio de ação e síntese de GH só foi conhecido recentemente (BAUDETet al., 2008). A propriedade angiogênica do GH já foi documentada há décadas, assim como a capacidade de estimular a proliferação de células endoteliais retinianas“in vitro” (RYMASZEWSKI; COHEN;CHOMCZYNSKI, 1991). O mecanismo pelo qual o GH estimula angiogênese não é conhecido, possivelmente agindo como fator permissivo para fatores de crescimento circulantes ou produzidos localmente, como, por exemplo, o IGF- I e o fator de crescimento endotelial vascular (HELLSTRÖMet al., 2002).

A medida da profundidade da câmara anterior tem uma grande aplicação na Oftalmologia, quando é rasa, é fator de risco no glaucoma primário de ângulo estreito, sendo de grande importância para o diagnóstico dessa patologia. (COGDON et al., 1996; NOLAN et al., 2003; BOURNE & ALSBIRK, 2005).

Pacientes com deficiência de GH ou de IGF-I apresentam diminuição da vascularização retiniana, (HELLSTRÖM et al., 1999; HELLSSTRÖM et al., 2002; PEREIRA-GURGEL, 2016). Este último trabalho foi realizado nos anões de Itabaianinha, e faz parte da atual tese, sendo anexado a mesma. Os demais aspectos oculares destes indivíduos são desconhecidos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os aspectos físicos oculares dos indivíduos com deficiência isolada do GH (DIGH).

3.2 Objetivos Específicos

- 1) Avaliar a acuidade visual
- 2) Avaliar a pressão intraocular
- 3) Avaliar o erro refracional
- 4) Avaliar a curvatura corneana média
- 5) Avaliar o comprimento axial do olho
- 6) Avaliar a espessura central da córnea
- 7) Avaliar a profundidade da câmara anterior
- 8) Avaliar a espessura do cristalino
- 9) Avaliar a profundidade do vítreo

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Estudo transversal, analítico com grupo controle, pareados por sexo e idade.

4.2 Casuística

Em um estudo de coorte transversal, indivíduos adultos com DIGH e controles pareados por idade e sexo foram recrutados entre os habitantes do município de Itabaianinha. O critério de inclusão para DIGH foi a homozigose provada por genótipo para a mutação $c.57+1G>A$ no gene do GHRHR, enquanto que para os controles foi comprovada a homozigose para o alelo de tipo selvagem (SALVATORI et al., 1999).

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram terapia prévia com GH, presença de doenças oculares genéticas ou adquiridas, cirurgia ocular prévia, hipertensão com uso de quatro ou mais drogas, retinopatia diabética, glaucoma, astigmatismo superior a 1,5 dioptria,. Vinte e cinco indivíduos com DIGH e 28 controles, se voluntariaram para o estudo. Foram excluídos dois indivíduos com DIGH (um devido a toxoplasmose e um devido ao descolamento da retina) e tres controles (um devido a catarata muito avançada e dois com alto astigmatismo e um com equivalente esférico superior a 3). Portanto, 46 olhos com DIGH e 50 olhos controle foram incluídos no estudo.

4.3 Método

4.3.1 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada no Hospital Ocular, localizado na cidade de Aracaju – Sergipe, por um único examinador.

4.3.2 Protocolo de Estudo

Todos os participantes foram submetidos a avaliação endocrinológica e a um exame oftalmológico detalhado sob midríase induzida por drogas.

4.3.3 Medida da Acuidade Visual

A acuidade visual (AV) de Snellen, está diretamente relacionada ao mínimo ângulo de separação entre dois objetos que permite que os mesmos sejam percebidos como distintos. O teste geralmente é realizado com o uso de letras ou símbolos pretos (optótipos) (figura 5) em faixas por tamanho, desenhados em um quadro branco a uma distância padrão.

A medida da AV foi realizada dentro da distância padrão do projetor, primeiramente sem dilatação e depois com dilatação da pupila, sendo considerado a melhor AV conseguida. Foi usada a tropicamida, que é uma droga de ação midriática (provoca midríase) e cicloplégica (provoca paralisação da acomodação).

A AV normal é igual a 6/6 (pela notação métrica) e 20/20 (pela notação inglesa). As tabelas logMAR corrigem muitas deficiências do quadro de Snellen e constituem o método padrão para a medida da AV.

Foi usado um projetor de optótipos (Topcon ACP-8 projector, Topcon Corporation, Hasunuma-cho, Itabashi-ku Tóquio, Japão). A medida da AV foi realizada pela tabela de Snellen e depois convertida para LogMAR.

. LogMAR é um acrônimo para o logaritmo na base 10 (decimal) do mínimo ângulo de resolução, e se refere à capacidade de resolução dos elementos de um optótipo. (KANSKI & BOWLING, 2011).

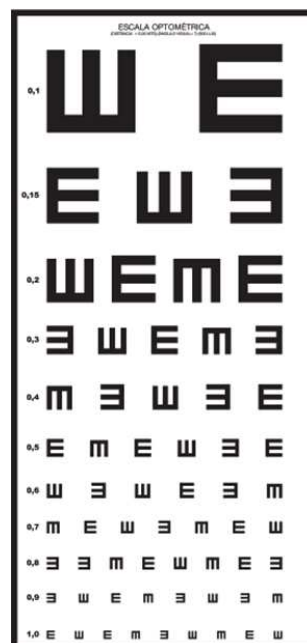


FIGURA 5 – Optótipos de Snellen. Fonte: Domínio público

4.3.4 Pressão Intraocular

A PIO, foi realizada pelo método da tonometria de aplanção que é a técnica mais usada e aceita na prática diária. Nessa técnica, a córnea é iluminada com o filtro de azul de cobalto e vista coaxialmente através do cone de aplanção. O filme lacrimal é corado com fluoresceína, e a ponta do tonômetro deve tocar suavemente a córnea anestesiada (figura 6). A pressão a ser exercida é decorrente do giro do botão situado na base do tonômetro, que é calibrado em milímetros de mercúrio. Inicialmente veem-se dois semicírculos ligeiramente afastados (imagem dividida do menisco lacrimal corados pela fluoresceína). À proporção que o tambor graduado é girado, há uma aproximação dos semicírculos até que as pontas internas de cada imagem fiquem tocando uma na outra. Neste momento é realizada a leitura. Se a pressão é muito baixa os semicírculos não se tocam, se é muito alta, se sobrepõem (figura 6) (SPALTON, 1989; KANSKI & BOWLING, 2011; VAUGHAN & ASBURY, 2011).

A PIO é a força requerida para aplanar a área do ápice da córnea, que será diretamente proporcional à PIO necessária para a manutenção da curvatura da córnea. É baseada no princípio de Imbert-Fick, que afirma que em uma esfera seca ideal de espessura fina, a pressão (P) dentro da mesma é igual à força (F) necessária para aplanar sua superfície dividida pela área (A) de aplanção ($P=F/A$) (KANSKI & BOWLING, 2011).

Foi usado para essas medidas o tonômetro de aplanção manual Kowa (KowaapplanationTonometer HA-2, Kowa, Japão).

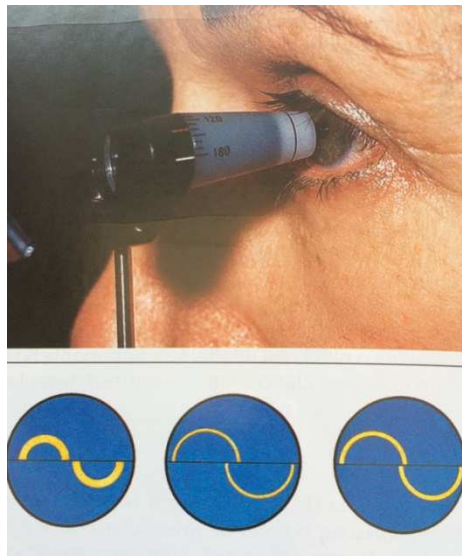


FIGURA 6– Medida da pressão intraocular e representação das miras.
Fonte: SPALTON, 1989.

4.3.5 Refração

Foi inicialmente utilizado o Auto Refractor KR-8800, Topcon, Hasunuma-cho, Itabashi-ku, Tóquio, Japão. O exame de autorefração quantifica o erro refracional (vício de refração) do paciente (miopia, hipermetropia e astigmatismo), o auto refrator emite raios infravermelhos que são direcionados para o fundo do olho, são detectados e analisados por micro processadores que determina a refração objetiva e automática, este aparelho utiliza uma fonte de luz circular, que refletida na córnea em redor do eixo visual, determina o raio de curvatura do ápice da córnea em dioptrias e em milímetros, além de determinar a refração automática objetiva. (URAS R et al., 2001). Um único oftalmologista procedia a análise subjetiva de cada olho. Para fins estatísticos foi considerado o equivalente esférico (EE) da refração final, que é a refração esférica somado à metade da cilíndrica.

4.3.6 Ecobiometria

A biometria por coerência óptica é um método para obtenção do CA do olho, sem contato, que utiliza dois feixes de LASER coaxiais de baixa energia, parcialmente coerentes e que produzem um padrão de interferência (interferometria de coerência parcial), (KANSKI&BOWLING, 2011). Para a ecobiometria ocular em modo B, foram obtidas as imagens longitudinais do globo ocular, onde foram calculadas a distância em mm, da câmara anterior (distancia entre a córnea e a capsula anterior do cristalino), do cristalino (distancia entre a capsula anterior e posterior dessa lente) e câmara vítrea (distância entre a capsula posterior do cristalino e a retina), também foram calculadas para o eixo longitudinal total do globo ocular, a soma das medidas.

Para a biometria foi usado o biômetro IOL Master 500, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemanha.

4.3.7 Tomografia Corneana

A tomografia corneana foi realizada pelo aparelho Pentacam, Oculus 70700, Optikgeräte GmbH Wetzlar, Alemanha, este aparelho produz imagens tridimensionais de alta resolução do segmento anterior do olho em menos de 2 segundos, como, cálculo do ângulo irido-corneano, volume e profundidade da câmara anterior, análise da densitometria da córnea e do cristalino, toda a totalidade da superfície anterior e posterior da córnea, de limbo a limbo

é analisada, com ele medimos também a espessura central da córnea e as curvaturas anteriores e posteriores. Os dados são impressos em mapas. (KANSKY& BOWLING, 2011).

4.4 Análise Estatística

O Teste de Kolmogorov-Shirnov e Shapiro-Wilk foram usados para testar quais as variáveis têm uma distribuição normal. A maioria das variáveis tinha uma distribuição normal e foi expressa como média (Desvio Padrão). EE, logMar e CCM, sem distribuição gaussiana, foram expressas como mediana (intervalo interquartil). O Teste t de Student foi usado para variáveis com distribuição normal, enquanto que o Teste Mann-Whitney para variáveis sem distribuição gaussiana. Coeficiente de correlação de Pearson foi usado para correlação entre o comprimento axial e medidas físicas. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para correlação entre o equivalente esférico e comprimento axial e logMar e comprimento axial

Os valores foram expressos como média (desvio padrão) e comparados usando o teste t de Student usando o software estatístico IBM®SPSS® Versão 20. Valores de probabilidade menores que 0,05 obtidos no teste com duas caudas foram considerados estatisticamente significativos.

4.5 Aspectos Éticos

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe aprovou este estudo em 10/05/2011 com N° CAAE – 0112.0.107.000-11.

Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5 RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os parâmetros auxológicos, clínicos e bioquímicos em 23 indivíduos portadores de DIGH e 25 controles. Como esperado, o IGF-I foi significativamente mais baixo na DIGH que no grupo controle. Não houve diferença na pressão arterial, glicemia em jejum e triglicerídeos, enquanto que o colesterol foi maior na DIGH, mas a diferença não foi significativa.

A tabela 2 mostra os achados oculares em indivíduos com DIGH e controles. Os indivíduos com DIGH exibem AV, PIO e EC semelhantes, maiores valores de EE, de CCM, com menores medidas do CA, PCA, PV e ECC, comparando com os controles, mas dentro dos respectivos intervalos normais. Todas as dimensões oculares foram corrigidas pela altura e média da circunferência da cabeça (perímetro cefálico, PC). Enquanto a estatura média na DIGH foi 78% do grupo controle, o PC foi 92% e o CA foi de 96% do grupo controle. O CA foi maior nos homens que nas mulheres, mas a diferença foi somente significativa no grupo DIGH, 22,79 (0,60) contra 22,1 (0,38) mm, $p < 0,0001$, mas não significativa no grupo controle, 23,51 (0,83) contra 23,06 (0,88) mm, $p < 0,109$.

Na análise em grupos, o CA teve uma correlação positiva com a altura ($r = 0,581$; $p < 0,0001$), com o PC ($r = 0,505$; $p < 0,0001$) e uma correlação negativa com o EE ($r = -0,460$; $p < 0,0001$), e a altura apresentou uma correlação positiva com a CC ($r = 0,859$; $p < 0,0001$).

Quando a análise foi limitada ao grupo DIGH, o CA teve uma positiva correlação com a altura ($r = 0,598$; $p < 0,0001$), com o PC ($r = 0,450$; $p = 0,006$) e uma negativa correlação com o EE ($r = 0,370$, $p = 0,028$). A correlação entre altura e o PC foi também mantida no grupo DIGH ($r = 0,508$; $p < 0,0001$). O CA não foi relacionado ao logMar entre os grupos e no grupo DIGH.

TABELA 1–Aspectos físicos e bioquímicos em 23 indivíduos com DIGH e 25 controles

	DIGH	CONTROLE	P
Idade (anos)	49,9 (151)	51,7 (14,0)	0,663
Sexo (M)	13	15	0,442
Fumantes	1	2	0,698
Altura (m)	1,24 (0,1)	1,64 (0,1)	< 0,0001
Peso (Kg)	38,4 (8,1)	71,8 (13,9)	< 0,0001
P. Sistólica (mm Hg)	121,8 (19,2)	124,6 (15,0)	0,533
P. Diastólica (mm Hg)	78,7 (9,2)	80,5 (6,3)	0,402
IGF-I	1,9 (0)	148 (47)	< 0,0001
Glicose (mg/dl)	104,6 (22,7)	105,7 (68)	0,942
Colesterol(mg/dl)	228,6 (67,7)	210,0 (27,4)	0,228
Triglicerídes (mg/dl)	148,0 (95,5)	135,3 (51,3)	0,747

Table 2. Achados oculares em 46 olhos de indivíduos com DIGH e 50 olhos controles. Variáveis expressas em média (desvio padrão), exceto para logMar, equivalente esférico e a curvatura corneana média é expressa em mediana (intervalo interquartil).

	IGHD	Control	P
Acuidade visual (logMar)	0,08 (0,15)	0,07 (0,15)	0,675
Pressão intraocular (mmHg)	15,2 (3,3)	14,6 (1,9)	0,8
Equivalente esférico (dpt)	0,87 (0,75)	0,25 (1,5)	0,048
Comp. axial (mm)	22,5 (0,6)	23,5 (1,0)	< 0,001
Comp. axial/altura (mm/m)	17,8 (1,2)	14,2 (0,7)	< 0,001
Comp. axial/perímetro cefálico (mm/cm)	0,44 (0,01)	0,42 (0,01)	<0,001
Espessura do cristalino (mm)	1,97 (0,6)	1,93 (0,5)	0,761
Espessura do cristalino/altura (mm/m)	1,5 (0,4)	1,1 (0,3)	<0,001
Esp. do cristalino/per. cefálico (mm/cm)	0,04 (0,01)	0,03 (0,01)	0,147
Profundidade do vítreo (mm)	17,9 (0,7)	18,6 (1,1)	0,004
Profundidade do vítreo/altura (mm/m)	14,0 (1,0)	11,2 (0,7)	<0,001
Prof. do vítreo/per. cefálico (mm/cm)	0,35 (0,01)	0,34 (0,02)	0,005
Profundidade da câmara anterior (mm)	2,63 (0,3)	2,81 (0,3)	0,010
Profundidade da câmara anterior (mm/m)	2,33 (0,2)	0,14 (0,0)	<0,001
Prof. da câmara ant./perímetro cefálico	0,05 (0,01)	0,05 (0,01)	0,651
Curvatura corneana média (dpt)	44,0 (2,5)	43,5 (2,9)	0,029
Espessura central da córnea (μm)	529 (28)	546 (28)	0,04
Espessura central da córnea/altura (μm)	418 (34)	331 (18)	<0,001
Esp. central da córnea/per. cefálico	10,4 (0,6)	9,9 (0,6)	<0,001

dpt: dioptrias; logMar: logaritmo do mínimo ângulo de resolução.

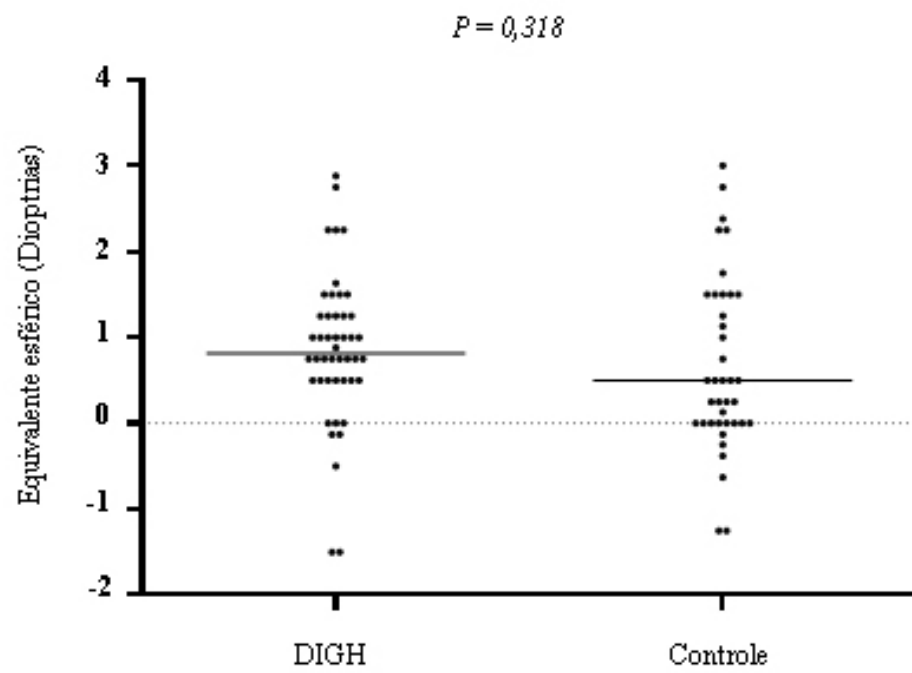


GRÁFICO 1– Distribuição do equivalente esférico nos grupos DIGH e controle.

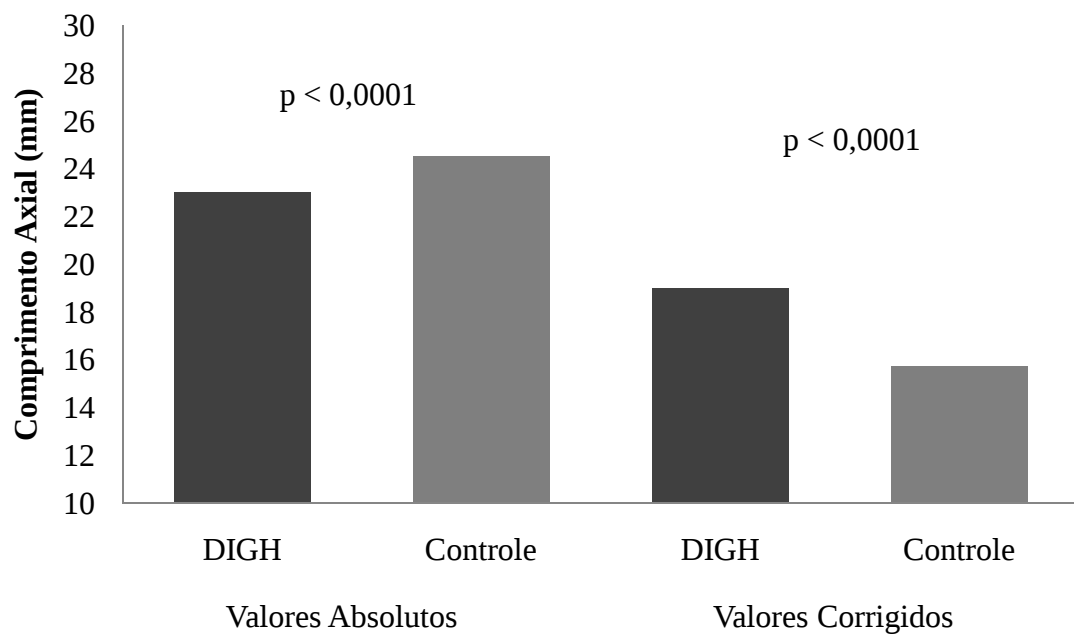


GRÁFICO 2 – Comprimento axial do globo ocular na DIGH e controles em valores absolutos e corrigidos pela estatura.

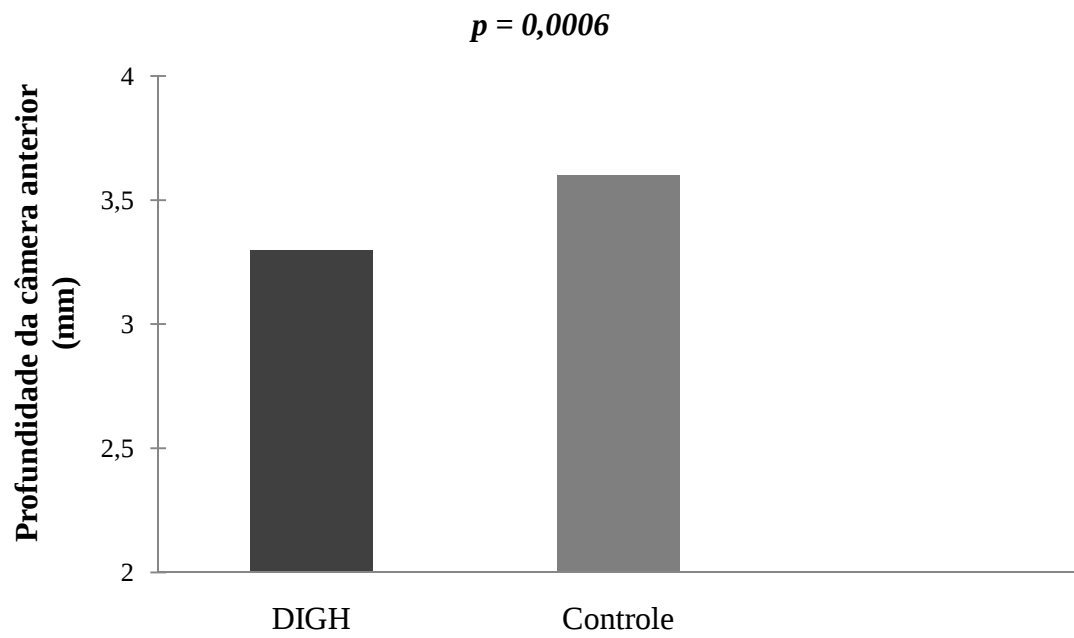


GRÁFICO 3 – Profundidade da câmara anterior nos indivíduos com DIGH e controles.

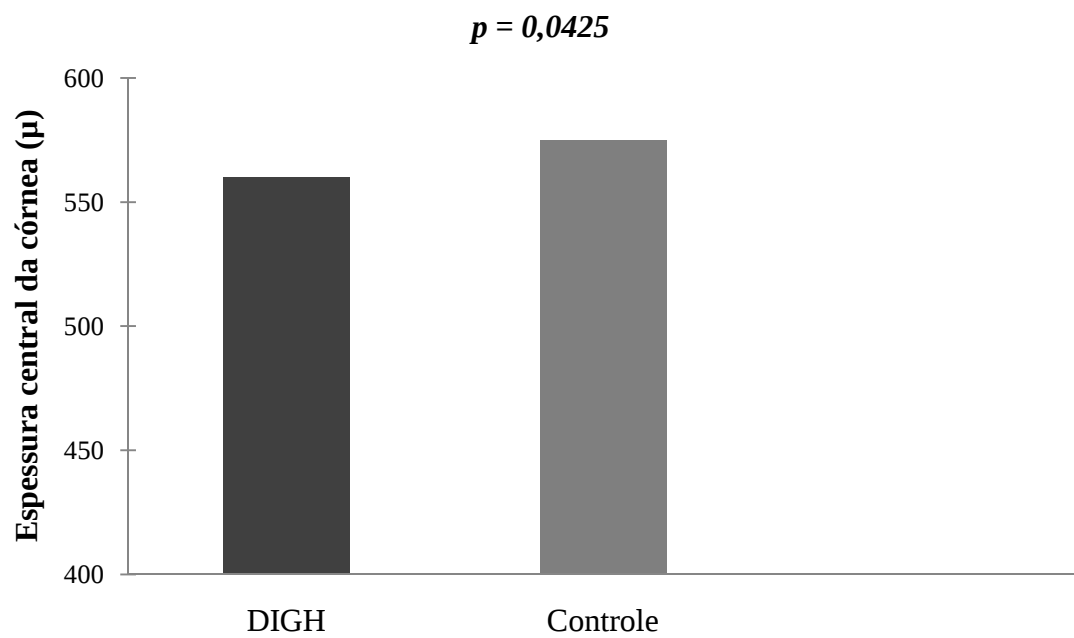


GRÁFICO 4– Espessura central da córnea nos indivíduos com DIGH e controles.

6 DISCUSSÃO

Nossos dados mostram que adultos com DIGH congênita nunca tratados com GH apresentam similar AV, PIO e EE em relação aos controles pareados por idade e sexo, com características epidemiológicas semelhantes (incluindo tabagismo), pressão sanguínea, lipídios e concentrações plasmáticas de glicose. A única diferença foram os níveis de IGF-I abaixo do limite de detecção do método em todos os indivíduos com DIGH (PEREIRA-GURGEL et al., 2016). Os indivíduos com DIGH apresentaram valores absolutos mais baixos do CA, da PCA e ECC que os controles. No entanto, o CA, uma medida integrada do crescimento ocular, estava dentro da faixa normal relatada nos dados biométricos oculares gerais brasileiros (PEREIRA & ALLEMANN, 2007) e de outras populações sem DIGH ao redor do mundo (FU et al., 2015; OSTRIN et al., 2015). Estes dados sustentam o conceito de que o olho, como um todo, requer muito pouco GH pituitário e IGF-I circulante para exibir um crescimento e uma função satisfatórios. Devido à raridade de indivíduos DIGH adultos não tratados, não há dados publicados para serem comparados com os nossos. Isso destaca a importância do presente estudo, impossível de ser replicado em outro lugar.

A AV representa a nitidez da visão. Seus requisitos essenciais são dois: uma retina saudável e a capacidade ocular física para focar luz e formar uma imagem nítida na retina com posterior processamento pelo cérebro. O GH e seus receptores são expressos no cérebro e podem influenciar a neurogênese, síntese de mielina e ramificações dendríticas (WATERS & BLACKMORE, 2011). GH e IGF-I, ambos circulantes e produzidos pelo cérebro, são fatores neurotróficos, cuja deficiência pode levar a deterioração da cognição ou microcefalia (ASHPOLE et al., 2015). Curiosamente a expressão de IGF-II é regulada de forma diferente a partir de IGF-I na micróglia humana, sugerindo que os dois peptídeos do IGF estão sob diferentes controles reguladores no cérebro e podem exercer funções compensatórias (SUH et al., 2013).

Mostramos recentemente que esses indivíduos apresentam um fenótipo retiniano levemente alterado, incluindo uma redução moderada dos pontos de ramificação dos vasos da retina, um aumento do tamanho do disco óptico e da escavação, com espessura normal da mácula (PEREIRA-GURGEL et al., 2016). As reduções dos pontos de ramificações foram aparentemente menos acentuadas que as encontradas na síndrome de Laron (HELLSTRÖM et al., 2002). Agora acrescentamos que, apesar dos valores maiores do equivalentes esféricos que os controles (refletindo a redução no comprimento axial), os indivíduos com DIGH exibem

uma refração satisfatória com valores médios inferiores a 1, um valor limiar para definir uma hipermetropia leve (PARENTIN&PERISSUTI, 2005).

A PIO pode refletir a rigidez do globo ocular e a espessura da córnea. Apresentou-se elevada em um estudo (PARENTIN& PENSIERO, 2010), porém normal em dois outros (NALCACIOGLU-YUKSEKKAYA et al., 2014; CIRESI et al., 2014) realizados em crianças com DGH. No primeiro estudo (PARENTIN& PENSIERO, 2010), o aumento da PIO foi correlacionado com os maiores valores de ECC encontrados nessas crianças. É sabido que a PIO é superestimada quando os valores da ECC são superiores a 550 μm (DOUGHTY& ZAMAN, 2004). Os valores da ECC dos indivíduos adultos com DIGH foram semelhantes aos dos controles, com valores médios abaixo deste limiar e, consequentemente esse fator não pôde exercer nenhum papel na PIO. Portanto, indivíduos adultos com DIGH devido a uma mutação no *GHRH* exibem PIO normal.

A ECC é aumentada em recém-nascidos, provavelmente devido à hidratação da córnea relacionada ao fechamento ocular. Após o nascimento, a ECC reduz-se à sua dimensão final, alcançada entre 2 e 4 anos de idade (EHLERS et al., 1976). O crescimento ocular, com possível remodelamento e alongamento de fibras de colágeno, pode contribuir para o aumento do diâmetro corneano, reduzindo assim a ECC (KIRWAN et al., 2005). Consequentemente, uma ECC maior poderia ser o resultado do crescimento tardio do olho em crianças com DGH (PARENTIN& PENSIERO, 2010). Nossos dados de ECC, em faixa normal, parecem discordar desta hipótese e estão de acordo com dados recentes mostrando ECC normal em crianças com DIGH tratadas (NALCACIOGLU-YUKSEKKAYA et al., 2014) ou não (CIRESI et al., 2014). Discrepâncias de estudos anteriores podem refletir diferentes causas ou graus de DGH, ou diferentes esquemas de tratamento de substituição do GH. Curiosamente, os pacientes acromegálicos têm valores mais elevados da ECC do que os controles, sugerindo que o excesso e não a falta de GH tem efeitos estimulantes na córnea (BRAMSEN et al., 1980; CIRESI et al., 2011). Portanto, o aumento da PIO e ECC observado em crianças após a reposição de GH pode refletir um efeito de reidratação do GH na córnea, semelhante ao que ocorre em vários outros tecidos (CIRESI et al., 2014; CONTE et al., 2000).

Encontramos uma PCA menor no grupo DIGH. Há uma associação bem descrita entre uma câmara anterior rasa e glaucoma primário de ângulo fechado e suamedida pode ter importância na triagem deste tipo de glaucoma (COGDON et al., 1996; NOLAN et al., 2003). Esta redução na profundidade da câmara anterior no grupo DIGH não tem importância clínica e pode refletir uma sincronia do crescimento ocular, paralelo ao comprimento axial e VD em valores absolutos e corrigidos pela estatura.

Como previamente observado, o grupo DIGH apresentou olhos mais curtos, com valores mais elevados de equivalente esférico do que os controles, além disso, encontramos uma correlação negativa entre o comprimento axial e o equivalente esférico no grupo DIGH, as crianças com deficiência de GH ou com síndrome de insensibilidade ao GH (síndrome de Laron, SL) (BOURLA&WEINBERGER, 2011), apresentam também olhos mais curtos do que os controles e consequente hipermetropia. Bourlaet al., relataram que pacientes com SL não tratados, apresentavam córneas mais finas, câmara anterior mais rasa e o cristalino mais espesso do que os controles (BOURLA et al, 2006). Nosso grupo com DIGH apresentou espessura do cristalino semelhante ao grupo controle. Provavelmente a diferença de magnitude do fenótipo ocular, vem dos fatos dos pacientes em nossa coorte de DIGH, secretam pequenas quantidades de GH, causando alguns efeitos oculares residuais. Consequentemente a secreção residual de GH nestes indivíduos com DIGH também causa falta de proteção absoluta ao câncer encontrado na síndrome de Laron (STEUERMAN ET al, 2011).

Podem ocorrer erros de refração devido a alterações nos meios refrativos ou na forma do globo ocular e resulta de uma incompatibilidade entre o CA e o poder óptico. O CA atinge sua dimensão final em torno de 13 anos de idade (LARSEN, 1971), embora a proporção do crescimento fetal ou pós-natal desta medida seja amplamente desconhecida. Enquanto a estatura média no grupo DIGH foi de 78% dos controles, PC foi 92% dos controles e a média absoluta do CA representou 96 % do grupo controle. O CA apresentou correlação positiva com a altura e PC. O PC é um parâmetro que, como a estatura, está correlacionado ao CA dos olhos (LARSEN, 1979). Nossos estudos anteriores mostraram que a média da CF dos indivíduos com DIGH é menos reduzida do que a estatura (93% do grupo controle) (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2003; VALENÇA et al., 2012), sugerindo um paralelismo entre o crescimento do olho e o crescimento da circunferência da cabeça. Embora o PC tenha 83,6% de seu crescimento concluído no primeiro ano e quase 100% no terceiro ano de vida, o crescimento somático pós-natal, dependente do GH pituitário e do IGF-I circulante conclui-se no final da adolescência. Nossos dados indicam que o crescimento ocular é praticamente independente da integridade deste eixo, já que o CA destes indivíduos, apesar de reduzido, permanece dentro da faixa normal de adultos normais, e é realmente aumentado quando corrigido pela estatura. Por outro lado, o GH pituitário e IGF-I circulantes não são críticos para o peso ao nascer, uma vez que estes bebês com DIGH nascem de tamanho normal (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999). Portanto, o adequado crescimento ocular e o perímetro cefálico (uma medida do desenvolvimento do sistema nervoso central) (NELLHAUS, 1968),

podem contribuir para a adaptação ambiental e capacidade de sobrevivência desses indivíduos com DIGH. O controle do crescimento ocular e do cérebro pode envolver diferentes padrões de regulação de que os do crescimento somático, refletindo uma hierarquia fisiológica.

Outros fatores, como o IGF-II parecem mais relevantes para o crescimento fetal e possivelmente para o crescimento ocular (LIVINGSTONE, 2014). No feto do rato, a expressão de IGF-II pelas células que se diferenciam e se compactam para formar o revestimento ocular colagenoso desempenha um papel local na determinação da forma e tamanho finais do olho em desenvolvimento (CUTHBERTSON et al., 1989). No entanto, existem diferenças entre o olho humano e o olho do rato, uma vez que a secreção de IGF-II persiste através da vida nos seres humanos, com possíveis efeitos oculares pós-natais, enquanto que em roedores ela praticamente desaparece após o nascimento (CLEMMONS, 2004). Nós já demonstramos que estes indivíduos com DIGH têm graus diferentes de redução da IGF-II, da proteína 3 de ligação à IGF (IGF-BP3) e IGF-I, com menor redução do primeiro para o último peptídeo. Consequentemente, têm uma razão molar total IGF-I + IGF-II / IGF-BP3 elevada (devido a um aumento compensatório na relação molar IGF-II / IGF-BP3) (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999). Acreditamos que isso resulta em alta biodisponibilidade total (IGF-I + IGF-II), o que pode contribuir para um melhor crescimento ocular e cerebral do que o crescimento somático.

Curiosamente, foi reportado que os olhos de 12 indivíduos (três abaixo de 15 anos de idade) com síndrome de insensibilidade ao GH (nanismo de Laron) são mais curtos do que os olhos dos controles (BOURLA & WEINBERGER 2011). Isto pode refletir a ausência total de qualquer efeito direto do GH sobre o CA na Síndrome de Laron, ou a falta de mecanismos compensatórios nesta condição de insensibilidade ao GH.

Essas observações sugerem pequenos efeitos oculares em indivíduos adultos com deficiência severa do IGF-I, devido a DIGH não tratada. Fatores de crescimento compensatórios autócrinos ou parácrinos podem ser mais relevantes para os aspectos físicos oculares do que o GH pituitário e o IGF-I circulante.

7 CONCLUSÃO

A acuidade visual dos indivíduos com DIGH foi semelhante aos controles.

A pressão intraocular dos indivíduos com DIGH foi semelhante aos controles.

O erro refracional dos indivíduos com DIGH foi maior que dos controles.

A curvatura corneana média dos indivíduos com DIGH foi maior que dos controles.

O comprimento axial do olho dos indivíduos com DIGH foi menor que dos controles.

A espessura central da córnea dos indivíduos com DIGH foi menor que dos controles.

A profundidade da câmara anterior dos indivíduos com DIGH foi menor que dos controles.

A espessura do cristalino dos indivíduos com DIGH foi semelhante aos controles.

A profundidade do vítreo dos indivíduos com DIGH foi menor que os controles.

Estas observações sugerem um efeito reduzido do GH pituitário e do IGF-I circulantes sobre o tamanho do globo ocular. Fatores de crescimento compensatórios, autócrinos ou parácrinos podem ser mais relevantes para os aspectos físicos oculares do que o GH pituitário e IGF-I circulante.

REFERÊNCIAS

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; GILL, M. S.; BARRETTO, E. S. A.; ALCÂNTA, M. R. S.; MIRAKI-MOUD, F.; MENEZES, C. A.; SOUZA, A. H. O.; MARTINELLI, C. E.; PEREIRA, F. A.; SALVATORI, R.; LEVINE, M. A.; SHALET, S. M.; CAMACHO-HUBNER, C.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF- binding proteins, and ternary complex formation throughout life. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, p. 4118-4125, 1999.

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; OLIVEIRA, F. T.; PEREIRA, R. M. C.; OLIVEIRA C. R. P.; BLACKFORD, A.; VALENÇA, E. H. O.; GOMES-SANTOS, E.; GOIS-JUNIOR, M. B.; MENEGUZ-MORENO, R. A.; ARAUJO, V. P.; OLIVEIRA-NETO, L. A.; ALMEIDA, R. P.; SANTOS, M. A.; FARIAS, N. T.; SILVEIRA, D. C. R.; CABRAL, G.W.; CALAZANS, F. R.; SEABRA, J. D.; LOPES, T. F.; RODRIGUES, E. O.; PORTO, L. A.; OLIVEIRA, I. P.; MELO, E. V., MARTARI, M.; SALVATORI, R. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**.95, 714-721, 2010.

AGUIAR-OLIVEIRA, M.H.; GILL, M.S.; BARRETTO, E.S.A.; ALCÂNTARA, M.R.S.; MIRAKI-MOUD, F.; MENEZES, C.A.; SOUZA, A.H.O.; MARTINELLI, C.E.; PEREIRA, F.A.; SALVATORI, R.; LEVINE, M.A.; SHALET, S.M.; CAMACHO-HUBNER, C.; CLAYTON, P.E. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-Releasing Hormone Receptor on Insulin-like Growth Factors (IGFs), IGF-Binding Proteins, and ternary complex formation throughout life. **J Clin Endocrinol Metab**.84, 4118-4126, 1999.

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; SALVATORI, R. Lifetime Growth Hormone (GH) Deficiency: Impact on Growth, Metabolism, Body Composition and Survival Capacity. In: Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease. **Springer Science Business Media, LLC**. Ed. Preedy, 2011. Chapter ID 160.SPB-192689.

ALCÂNTARA, M. R. S.; SALVATORI, R.; ALCÂNTARA, P. R. S.; NÓBREGA, L. M. A.; CAMPOS, V. S.; OLIVEIRA, E. C. O.; OLIVEIRA, M. H. S.; SOUZA, A. H. O.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Thyroid morphology and function in adults with untreated isolated growth hormone deficiency. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 3, p.860-864, 2006.

ASHPOLE, N. M.; SANDERS, J .E.; HODGES, L.; YAN, H.; SONNTAG, W.E. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain. **Exp. Gerontol.**v. 68,p. 76–81, 2015.

BARBOSA, J. A. R.; SALVATORI, R.; OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R. M. C.; FARIA, C. T.; BRITTO, A. V. O.; FARIAS, N. T.; BLACKFORD, A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Quality of life in congenital, untreated, lifetime, isolated growth hormone deficiency. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34 , n. 6, p. 894-900, 2009.

BARRETO-FILHO, J. A. S.; ALCÂNTARA, M. R. S.; SALVATORI, R.; BARRETO, M. A.; SOUSA, A. C. S.; BASTOS, V.; SOUSA, A. H. O.; PEREIRA, R. M. C.; CLAYTON, P. E.; GILL, M. S.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.87, n.5, p. 2018-2023, 2002.

BOGUSZEWSKI, L. C. **The heterogeneity of human growth hormone: novel isoforms, assay development and clinical implications.** Tese de Doutorado. Research Centre of Endocrinology and Metabolism, Departament of Internal Medicine, Sahlgrenska University Hospital.Göteborg University.Göteborg, Sweden.128 folhas, 1997.

BRAMSEN, T.;Klauber, A.; Bjerre, P.Central corneal thickness and intraocular tension inpatients with acromegaly.**ActaOphthalmol.(Copenh).**58,971–974, 1980.

BOURLA, D.H.; WEINBERGER, D. Ocular Findings in Laron Syndrome.In: Z. Laron & J. J. Kopchick (Eds.), **Laron Syndrome from Man to Mouse: Lessons from Clinical Experience.** p. 201-208.Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2011.

BOURLA D. H.; LARON Z.; SNIR M.; LILOS P.; WEINBERGER D.; AXEL-SIEGER R. Insulinlike growth factor I affects ocular development. **Ophthalmology**. 113, 1197-1200, 2006.

BOURNE, R. R.; ALSBIRK, P. H. Anterior chamber depth measurement by optical pachymetry, systematic difference using the hag streit attachments. **Br. J. Ophthalmol.** 90, 142-145, 2006. Doi 10:1136/bjo. 2005.078246.

CIRESI A.; AMATO M.C.; MORREALE D.; LODATO G.; GALLUZZO A; GIORDANO C. Cornea in acromegalic patients as a possible target of growth hormone action, **J. Endocrinol Invest.** 34, e30–e35, 2011.

CIRESI, A., MORREALE, R., RADELLINI, S., CILLINO, S., GIORDANO, C. Corneal Thickness in children with growth hormone deficiency: The effect of GH treatment. **Growth Horm IGF Res.** 24, 150-154, 2014.

CLEMMONS, D.R. The relative roles of growth hormone and IGF-I in controlling insulin sensitivity. **J Clin Invest.** 113, 25–27, 2004.

CONGDON, N.G.; QUIGLEY, H.A.; HUNG, P.T.; WANG, T.H.; HO, T.C. Screening techniques for angle-closure glaucoma in rural Taiwan, **Acta Ophthalmol. Scand.** 74, 113-119, 1996.

CONTE, F.; DIRIDOLLOU, S.; JOURET, B. Evaluation of cutaneous modifications in seventy-seven growth hormone-deficient children. **Hormone Research**, 54, 92–97, 2000.

CUTHBERTSON, R. A.; BECK, F.; SENIOR, P. V.; HARALAMBIDIS, J.; PENSCHOW, J. D.; COGHLAN, J. P. **Insulin-like growth factor II may play a local role in the regulation of ocular size.** *Development* 107, 123-130, 1989.

DANIS, R. P.; BINGAMAN, D. P. Insulin-like growth factor-1 retinal microangiopathy in the pig eye. **Ophthalmology**, v. 104, n. 10, p. 1661-1669, 1997.

DOUGHTY, M. J.; ZAMAN, M. L.: Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. **Surv Ophthalmol**. 44, 367-408 2004.

EHLERS, N.; SORENSEN, T.; BRAMSEN, T.; POULSEN, E. H. Central corneal thickness in newborns and children. **Acta Ophthalmol (Copenh)**. 54, 285-290, 1976.

EVANS, H. M.; LONG, J. A. The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity and estrus cycles of the rat. **Anatomical Record**, v. 21, p. 62-63, 1922.

FU, T.; SONG, Y.W.; CHEN, Z.Q.; HE, J.W.; QIAO, K.; SUN, X.F.; ZHANG, H.; WANG, J.M. Ocular biometry in the adult population in rural central China: a population-based, cross-sectional study. **Int J Ophthalmol**. 18, 812-817, 2015.

GLEESON, H. K.; SOUZA, A. H. O.; GILL, M. S.; WIERINGA, G. E.; BARRETTO, E. S.; BARRETO-FILHO, J. A.; SHALET, S. M.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; CLAYTON, P. E. Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan. **Clinical Endocrinology**, v. 57, n. 1, p. 89-95, 2002.

GUEVARA-AGUIRRE, J.; ROSENBLUM, A. L.; VACCARELLO, M. A.; FIELDER, P. J.; DE LA VEJA, A.; DIAMOND, F. B. JR.; ROSENFELD, R. G. Growth hormone receptor deficiency (Laron Syndrome): clinical and genetic characteristics. **Acta Paediatrica Scandinavica**. Supplement, v. 377, p. 96-103, 1991.

HARVEY, S.; JOHNSON, C. M. D.; SHARMA, P.; SANDERS, E. J.; HULL, K. L. Growth hormone: a paracrine growth factor in embryonic development? Comparative biochemistry and physiology. Part C. **Pharmacology, toxicology and endocrinology**, v. 119, n. 3, p. 305-315, 1998.

HARVEY, S.; KAKEBEEKE, M.; MURPHY, A. E.; SANDERS, E. J. Growth hormone in the nervous system: autocrine or paracrine roles in retinal function? **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 81, n. 4, p. 371-384, 2003.

HARVEY, S.; MARTIN, B. T.; BAUDET, M. L.; DAVIS, P.; SAUVE, Y.; SANDERS, E. Growth hormone in the visual system: Comparative endocrinology. **General and comparative Endocrinology**, v. 153, p. 124-131, 2007.

HARVEY, S.; PARKER, E.; MACDONALD, I.; SANDERS, E. J. Growth hormone is present in the human retina and vitreous fluid. **Neuroscience Letters**, v. 455, p. 199-202, 2009.

HARVEY, S.; MARTINEZ-MORENO, C. G. Growth hormone and ocular dysfunction: Endocrine, paracrine or autocrine etiologies? **Growth Horm. IGF Res.** 29, 28-32, 2016.

HELLSTRÖM A.; SVENSSON E.; CARLSSON B.; NIKLASSON A.; ALBERTSSON-WIKLAND K. Reduced retinal vascularization in children with growth deficiency. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 1999.

HELLSTRÖM, A.; CARLSSON, B.; NIKLASSON, A.; SEGNESTAM, K.; BOGUSZEWSKI, M.; LACERDA, L.; SAVAGE, M.; SVENSSON, E.; SMITH, LOIS.; WEINBERGER, D.; WIKLAND, K. A.; LARON, Z. IGF-Is Critical for normal vascularization of the human retina. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 87(7), 3413-3416, 2002.

HOUSSAY, B. A. Carbohydrate metabolism. **The New England Journal of Medicine**, v. 214, n. 20, p. 971-986, 1936.

HOLLADAY, J. T. Proper method for calculating average visual acuity. **J Refract Surg.** 13, 388-391, 1997.

KANSKI, J. J.; BOWLING, B. **Oftalmologia Clínica – Uma abordagem sistêmica**. Rio de Janeiro, Elsevier, p. 920, 2011.

KIRWAN, C.; O'KEEFE, M.; FITZSIMON, S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. **Acta Ophthalmol Scand**, v. 83, 751-753, 2005.

LARON, Z. Syndrome of familial dwarfism and high plasma immunoreactive growth hormone. **Israel Journal of Medical Sciences**, v. 10, n. 10, p. 1247-1253, 1974.

LARSEN, J. S. The sagittal growth of the eye. II. Ultrasonic measurement of the axial diameter of the lens and the anterior segment from birth to puberty. **Acta Ophthalmol. (Copenh)**. 49 (3), 427-440, 1971.

LARSEN, J. S. Axial length of the emmetropic eye and its relation to the head size. **Acta Ophthalmol (Copenh)**. v. 57, 76-83, 1979.

LI, C. H.; EVANS, H. M.; PINCUS, G.; THIERMAN, K. V. Chemistry of anterior pituitary hormones. In: The Hormones. New York, **Academic Press**, 1948.

LINDSAY R, FELDKAMP M, HARRIS D, ROBERTSON J & RALLISON M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. **J Pediatr**, 125, 29-35, 1994.

LIVINGSTONE, C.; BORAI, A. Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease. **Clin Endocrinol (Oxf)**. v. 80, 773–781, 2014.

LOW, M. J. Neuroendocrinology. In: KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K.; LARSEN, P. R. **Williams Textbook of Endocrinology**, Ed. 11, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008, Ch. 7.

MAHESHWARI, H. G.; SILVERMAN, B. L.; DUPUIS, J.; BAUMANN, G. Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: dwarfism of Sindh. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 11, p. 4065-4074, 1998.

MARTINELLI J. R.; C. E.; CUSTÓDIO, R. J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. **Arquivos Brasileiros de endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 717-725, 2008.

MELMED, S.; KLEINBERG, D. Anterior pituitary. In: KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K.; LARSEN, P.R. **Williams Textbook of Endocrinology**, Ed. 11, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008, Ch. 8.

MENEZES, M.; SALVATORI, R.; OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R. M. C.; SOUZA, A. H. O.; NOBREGA, L. M. A.; CRUZ, E. A. C.; MENEZES, M.; ALVES, E. O.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Climateric in untreated isolated growth hormone deficiency. **Menopause**, v. 15, n. 4, p. 743-747, 2008.

NALCACIOGLU-YUKSEKKAYA, P.; SEN, E.; ELGIN, U.; HOCAOGLU, M.; OZTURK, F.; YILMAZ, S. A.; KENDIRCI, H. N.; ÇETINKAYA, S.; AYCAN, Z. Corneal properties in children with congenital isolated growth hormone deficiency. **Int J Ophthalmol**, v. 7, 317-320, 2014.

NELLHAUS, G. Head circumference from birth to eighteen years, **Pediatrics**, v. 41, 106-114, 1968.

NETCHINE, I.; TALON, P.; DASTOT, F.; VITAUX, F.; GOOSSENS, M.; AMSELEM, S. Extensive phenotypic analysis of a family with growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 2, p. 432-436, 1998.

NETTO, M. V.; AMBRÓSIO, R. J.; SCHOR, P.; CHALITA, M.R.; CHAMON, W. **Wavefront, topografia e tomografia da córnea e segmento anterior - Atualização Propedêutica em Cirurgia Refrativa**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, p. 552, 2006.

NOLAN, W.P.; BAASANHU, J.; UNDRAA, A.; URANCHIMEQ, D.; GANZORIG, S.; JOHNSON, G.J. Screening for primary angle closure in Mongolia: a randomized controlled trial to determine whether screening and prophylactic treatment will reduce the incidence of primary angle closure glaucoma in an east Asian population, **Br. J. Ophthalmol**, 87, 271-274, 2003.

NOSÉ, W.; CHAMON, W.; ALVES, M. R. **Cirurgia Refrativa**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, São Paulo: CBO, 2003.

OLIVEIRA, H. A.; SALVATORI, R.; MIRIAM, P. O.; KRAUSS, M. P. O.; OLIVEIRA, C. R. P.; SILVA, P. R. C.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene. **Eur J Endocrinol**. 148, 427–432, 2003.

OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R. M. C.; BARRETO-FILHO, J. A. S.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Consequências em longo prazo da deficiência do hormônio do crescimento. **Arquivos Brasileiros de endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 745-749, 2008, b.

OLIVEIRA, C. R. P.; SALVATORI, R.; NOBREGA, L. M. A.; CARVALHO, E. O. M.; MENEZES, M.; FARIAS, C. T.; BRITTO, A. V. O.; PEREIRA, R. M. C.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **Clinical Endocrinology (Oxf)**, v. 68, n. 1, p. 153-158, 2008.

OLIVEIRA-NETO, L. A.; MELO, M. F. B.; FRANCO, A. A.; OLIVEIRA, A. H. A.; SOUZA, A. H. O.; VALENÇA, E. H. O.; BRITTO, I. M. P. A.; SALVATORI, S.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. **The Angle Orthodontist**, v. 81, n. 4, p. 578-583, 2011.

OLIVEIRA, J. L. M.; MARQUES-SANTOS, C.; BARRETO-FILHO, J. A.; XIMENES-FILHO, R.; BRITTO, A. V. O.; SOUZA, A. H. O.; PRADO, C. M.; OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R. M. C.; VICENTE, T. A. R.; FARIAS, C. T.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; SALVATORI, R. Lack of Evidence of Premature Atherosclerosis in Untreated Severe Isolated Growth Hormone (GH) Deficiency due to a GH-Releasing Hormone Receptor Mutation. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 6, p. 2093-2099, 2006.

OSTRIN, L. A.; YUZURIHA, J.; WILDSOET, C. F. Refractive Error and Ocular Parameters: Comparison of Two SD-OCT Systems. **Optom Vis Sci**. 92, 437–446, 2015.

OZANICS, V.;RAYBORN, M.; SAGUN, D.Some aspects of corneal and scleral differentiation in the primate.**Exp Eye, Res.** 22, 305-327, 1976.

PARENTIN, Fulvio;PAOLO, Perissutti.Congenital growth hormone, deficiency and refraction: A longitudinal study. **Ophthalmologica.**219, 226-231, 2005.

PARENTIN, Fulvio;STEFANO,Pensiero.Central corneal thickness in children with growth hormone deficiency.**ActaOphthalmol.**88, 692-694, 2010.

PARENTIN, F.;TONINI, G.; PERISSUTI, P.Refractive evaluation in children with growth defect.**Curr Eye.Res** 28, 11-15, 2004.

PARENTIN, F.;PERISSUTTI, P. Congenital growth hormone deficiency and eye refraction: a longitudinal study.**Ophthalmologica**,219, 226-231, 2005.

PARENTIN, F.;PENSIERO, S. Central corneal thickness in children with growth hormone deficiency.**ActaOphthalmol.** v. 88, 692-694, 2010.

PEREIRA, G.C.; ALLEMANN, N. Ocular biometry, refractive error and correlation with height, age, gender and years of formal education.**ArqBras Oftalmol.** v. 70,487-93, 2007.

PEREIRA-GURGEL, V. M.;FARO, A. C. N.; SALVATORI, R.; CHAGAS, T. A.; CARVALHO- JUNIOR, J. F.; OLIVEIRA, C. R. P.; COSTA, U. M. M.;MELO, G. B.; HELLSTRÖM, A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Abnormal vascular and neural retinalmorphology in congenital lifetimeisolatedgrowthhormonedeficiency.**Growth Horm IGF.**Res. 30-31, 11-15, 2016.

PAULA, F. J. A.; GOIS JR., M. B.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; PEREIRA, F. A.; OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R.M. C.; FARIAS, C. T.; VICENTE, T. A. R.; SALVATORI, R. Consequences of lifetime isolated growth hormone (GH) deficiency and effects of short-term GH treatment on bone in adults with a mutation in the GHRH-receptor gene. **Clinical Endocrinology (Oxf)**, v. 70, n. 1, p. 35-40, 2009.

PRADO-BARRETO, V. M.; SALVATORI, S.; JUNIOR, R. C. S.; BRANDÃO-MARTINS, M. B.; CORREA, E. A.; GARCEZ, F. B.; VALENÇA, E. H. O.; SOUZA, A. H. O.;

PEREIRA, R. M. C.; NUNES, M. A. P.; D'AVILA, J. S.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Hearing Status in Adult Individuals with Lifetime, Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. **Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, v. 150, n. 3, p. 464-471, 2014.

ROTH, A. M. Retinal vascular development in premature infants. **American Journal of Ophthalmology**, v. 84, n. 5, p. 636-640, 1977.

ROTH, A. M. Retinal vascular development in premature infants, **Am. J. Ophthalmol.** v. 84, 636-640, 1977.

RYMASZEWSKI, Z.; COHEN, R. M.; CHOMCZYNSKI, P. Human growth hormone stimulates proliferation of human retinal microvascular endothelial cells in vitro. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.88, n. 2, p.617-621, 1991.

SALVATORI, R.; HAYASHIDA, C. Y.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; PHILLIPS III, J. A.; SOUZA, A. H. O.; GONDO, R. G.; TOLEDO, S. P. A.; CONCEIÇÃO, M. M.; PRINCE, M.; MAHESHWARI, H. G.; BAUMANN, G.; LEVINE, M. A. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, p. 917-923, 1999.

SALVATORI, R.; FAN, X.; PHILLIPS III, J. A.; ESPIGARES-MARTIN, R.; MARTIN DE LARA, I.; FREEMAN, K. L.; PLOTNICK, L.; AL-ASHWAL, A.; LEVINE, M. Three new mutations in the gene for growth hormone (GH)- releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, p. 273-279, 2001.

SELLHEYER, K.; SPITZNAS, M. Development of the human sclera: a morphological study. **Graefes Arch ClinExpOphthalmol.** v. 226, 89-100, 1988.

SPIEGEL, A.; CARTER-SU, C.; TAYLOR, S. I. Mechanism of action of hormones that act at the cell surface. In: KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K.; LARSEN, P. R. **Williams Textbook of Endocrinology**, Ed. 11, Philadelphia , Saunders Elsevier, 2008, Ch. 5.

SOUZA, A. H. O.; SALVATORI, R.; MARTINELLI JR., C. E.; CARVALHO, W. M. O.; MENEZES, C. A.; BARRETTO, E. S. A.; BARRETO-FILHO, J. A. S.; ALCÂNTARA, M. R. S.; OLIVEIRA, C. R. P.; ALCÂNTARA, P. R. S.; RAMALHO, R. J. R.; OLIVEIRA, H. A.; LIMA, I. B.; CARNEIRO, J. N.; SANTOS, M. M.; GILL, M. S.; CLAYTON, P. E.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Hormônio do crescimento ou somatotrófico: novas perspectivas na deficiência isolada de GH a partir da descrição da mutação no gene do receptor de GHRH nos indivíduos da cidade de Itabaianinha, Brasil, **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n. 3, p. 406-413, 2004.

SPALTON, D. J.; HITCHINGS, R. A.; HUNTER, P. A. **Atlas de Clínica Oftalmológica**. ed Manole Ltda, São Paulo, 1989.

STEUERMAN, R.; SHEVAH, O.; LARON, Z. Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies. **Eur J Endocrinol.** 164, 485-489, 2011.

SUH, H.S.; ZHAO, M. L.; DERICO, L. N.; CHOI, S.C. Lee Insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF1, IGF2) expression in human microglia: differential regulation by inflammatory mediators. **J Neuroinflammation.** 12, 10-37, 2013.

URAS, R.; BELFORT, R. JR.; LIMA, A. L. H.; MARTINS, E. N. Análise comparativa da refração automática objetiva e refração clínica. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 64, n. 1, São Paulo, jan/fev 2001.

VALENÇA, E. H. O.; SOUSA, A. H. O.; OLIVEIRA, A. H. A.; VALENÇA, S. L.; SALVATORI, R.; GONÇALVES, M. I. R.; OLIVEIRA-NETO, L. A.; BARROS, A. D.; NASCIMENTO, U. N.; OLIVEIRA, C. R. P.; CARDOSO, D. F.; MELO, V. A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Voice quality in short stature with and without GH deficiency. **Journal of Voice**, v. 26, n. 5, p. 673.e-13-673.e-19, 2012.

VIMPANI, G.V.; VIMPANI, A.F.; LIDGARD, G.P.; CAMERON, E.H.; FARQUHAR, J. W. Prevalence of severe growth hormone deficiency. **Br Med J.** v. 2, 427-430, 1977.

VAUGHAN & ASBURY. **Oftalmologia Geral**. 17, ed. Porto Alegre. McGraw Hill, Artmed, 468, p. 2011.

WAJNRAJCH, M. P.; GERTNER, J. M.; HARBISON, M. D.; CHUA, S. C. JR.; LEIBEL, R. L. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. **Nature Genetics**, v. 12, n. 1, p. 88-90, 1996.

WATERS, M. J. & BLACKMORE, D. G. Growth hormone (GH), brain development and neural stem cells, **Pediatr Endocrinol. Rev.** 9, 549-53, 2011.

ZADIK, Z.; KOVARSKI, A. Incidence of neurosecretory dysfunction among children aged 6-14 years in Rehovot, Israel. **Acta Paediatr Scand.** 349, 77-80, 1989.

APÊNDICE A

Growth Hormone & IGF Research 30–31 (2016) 11–15



Contents lists available at ScienceDirect

Growth Hormone & IGF Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ghir

Abnormal vascular and neural retinal morphology in congenital lifetime isolated growth hormone deficiency



Virginia M. Pereira-Gurgel^a, Augusto C.N. Faro^b, Roberto Salvatori^{c,*}, Thiago A. Chagas^b, José F. Carvalho-Junior^b, Carla R.P. Oliveira^a, Ursula M.M. Costa^a, Gustavo B. Melo^d, Ann Hellström^e, Manuel H. Aguiar-Oliveira^a

^a Division of Endocrinology, Federal University of Sergipe, Aracaju, SE 49060-100, Brazil

^b Division of Ophthalmology Federal University of Sergipe, Aracaju, SE 49060-100, Brazil

^c Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21287, USA

^d Hospital de Olhos de Sergipe, Aracaju, SE, Brazil

^e Sahlgrenska Academy, The Queen Silvia Children's Hospital, Göteborg, Sweden

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 June 2016

Received in revised form 10 July 2016

Accepted 26 July 2016

Available online 27 July 2016

Keywords:

Isolated GH deficiency

GH

IGF-I

Retina

ABSTRACT

Objective: Experimental models demonstrate an important role of GH in retinal development. However, the interactions between GH and the neuro-vascularization of the human retina are still not clear. A model of untreated congenital isolated GH deficiency (IGHD) may clarify the actions of GH on the retina. The purpose of this work was to assess the retinal neuro-vascularization in untreated congenitalIGHD (cIGHD).

Design: In a cross sectional study, we performed an endocrine and ophthalmological assessment of 25 adult cIGHD subjects, homozygous for a null mutation (c.57 + 1G > A) in the GHRH receptor gene and 28 matched controls. Intraocular pressure measurement, retinography (to assess the number of retinal vascular branching points and the optic disc and cup size), and optical coherence tomography (to assess the thickness of macula) were performed.

Results: cIGHD subjects presented a more significant reduction of vascular branching points in comparison to controls (91% vs. 53% [$p = 0.049$]). The percentage of moderate reduction was higher in cIGHD than in controls ($p = 0.01$). The percentage of individuals with increased optic disc was higher in cIGHD subjects in comparison to controls (92.9% vs. 57.1%). The same occurred for cup size (92.9% vs. 66.7%), $p < 0.0001$ in both cases. There was no difference in macula thickness.

Conclusions: Most cIGHD individuals present moderate reduction of vascular branching points, increase of optic disc and cup size, but have similar thickness of the macula.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The visual system is fundamental for the neuro-motor development, environmental adaptation and survival capacity. Visual acuity depends on a well-developed eye that is capable to form the image on the retina and process it in the central nervous system. Body size is heavily influenced by the effect of circulating GH and its main effector IGF-I on bone and cartilage tissues. It has been proposed that retinal development may reflect autocrine or paracrine ocular production of GH, IGF-I, IGF type II (IGF-II) and other peptides like fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) [1–5]. Accordingly, in mice, rats and chickens

GH and GH receptor gene expression was documented in developing neural retina [3].

More than a half century has passed since the first description of regression of neovascularization in diabetic retinopathy after pituitary infarction and resultant GH deficiency, which led to the use of hypophysectomy as a therapy for proliferative diabetic retinopathy (GHD) [6]. However, the interaction between GH/IGFs and vascularization of the human retina is still not completely understood [5]. More recently, reduced retinal vascularization was shown in GHD children [7] and in GH insensitivity syndrome (Laron syndrome) [8], suggesting that the GH-IGF-I axis is critical for normal vascularization of the human retina. Nevertheless, in both studies there was some overlap between patients and controls, suggesting that other factors may affect the pattern of vascularization. The consequences of GHD or Laron syndrome in human retina may not be identical. While both models cause very low serum IGF-I levels, in the former there is often some GH secretion, albeit low, whereas the action of GH is completely impaired in Laron

* Corresponding author at: Division of Endocrinology, Johns Hopkins University School of Medicine, 1830 East Monument street suite # 333, Baltimore, MD 21287, United States. E-mail address: salvator@jhmi.edu (R. Salvatori).

APÊNDICE B

Ms. Ref. No.: GHIR-D-16-00086

Title: Ocular physical findings in adult subjects with congenital, lifetime, isolated, untreated growth hormone deficiency

Growth Hormone & IGF Research

Dear Dr. Roberto Salvatori,

Your submission entitled "Ocular physical findings in adult subjects with congenital, lifetime, isolated, untreated growth hormone deficiency" has been assigned the following manuscript number: GHIR-D-16-00086. We will be handling your paper.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/ghir/>.

Your username is: salvator@jhmi.edu

If you need to retrieve password details, please go to:

http://ees.elsevier.com/ghir/automail_query.asp

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System

Growth Hormone & IGF Research.

Ocular findings in adult subjects with an inactivating mutation in GH releasing hormone receptor gene

Augusto C. N. Faro^a, Virginia M. Pereira-Gurgel^b, Roberto Salvatori^c, Viviane C. Campos^b, Gustavo B. Melo^d, Francielle T. Oliveira^b, Alecia A. Oliveira-Santos^b, Carla R. P. Oliveira^b, Francisco A. Pereira^b, Ann Hellström^e, Luís A. Oliveira-Neto^f, Eugenia H.O. Valença^g, Manuel H. Aguiar-Oliveira^b

^aDivision of Ophthalmology, ^bDivision of Endocrinology, ^fDivision of Dentistry, ^g and Division of Speech Therapy, Federal, University of Sergipe, Aracaju – SE, Brazil

^cDivision of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD USA.

^dHospital de Olhos de Sergipe, Aracaju – SE, Brazil,

^eSahlgrenska Academy, The Queen Silvia Children's Hospital, Göteborg, Sweden

Corresponding author:

Roberto Salvatori, MD,
Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Johns Hopkins University School of Medicine,
1830 East Monument street suite #333,
Baltimore, MD 21287
E-mail: salvator@jhmi.edu;
Phone: (410) 955-3921; Fax: (410) 367-2042

Abbreviated title: Ocular physical findings in *GHRH* mutation

Key words: GH deficiency; eye size; visual acuity

ABSTRACT

OBJECTIVE: Ocular function is fundamental for environmental adaptation and survival capacity. Growth factors are necessary for a mature eyeball, needed for adequate vision. However, the consequences of the deficiency of circulating growth hormone (GH) and its effector insulin-like growth factor I (IGF-I) on the physical aspects of the human eye are still debated. A model of untreated isolated GH deficiency (IGHD), with low but measurable serum GH, may clarify this issue. The aim of this study was to assess the ocular aspects of adult IGHD individuals who have never received GH therapy.

DESIGN: Cross sectional study

METHODS: **Setting** University Hospital, Federal University of Sergipe, Brazil. **Patients:** Twenty-five adult (13 males, mean age 50.1 years, range 26 to 70 years old) IGHD subjects homozygous for a *null* mutation (c.57+1G>A) in the GHRH receptor gene, and 28 (15 males, mean age 51.1 years, range 26 to 67 years old) controls were submitted to an endocrine and ophthalmological assessment. Forty-six IGHD and 50 control eyes were studied. **Main outcome measures:** Visual acuity, intraocular pressure, refraction (spherical equivalent), ocular axial length (AL), anterior chamber depth (ACD), lens thickness (LT), vitreous depth (VD), mean corneal curvature (CC) and central corneal thickness (CCT).

RESULTS: IGHD subjects exhibited unmeasurable serum IGF-I levels, similar visual acuity, intraocular pressure and LT, higher values of spherical equivalent and CC, and lower measures of AL, ACD, VD and CCT in comparison to controls, but within their respective normal ranges. While mean stature in IGHD group was 78 % of the control group, mean head circumference was 92 % and axial AL was 96 %.

CONCLUSIONS: These observations suggest mild ocular effects in adult subjects with severe IGF-I deficiency due to non-treated IGHD.

INTRODUCTION

Body size and ocular function are fundamental for environmental adaptation and survival capacity, but may involve different patterns of regulation, reflecting a physiologic hierarchy. Body size, usually assessed by stature, is in large part a measure of the postnatal effects of growth hormone (GH) and its circulating effector, the insulin-like growth factor I (IGF-I) on bones and cartilages. Adequate ocular function reflects the balance between refraction power and ocular size, defined by the normal elongation of the emmetropic eye. Abnormally long or short eyes lead to myopia and hyperopia, respectively. Ocular size and function are probably more important from an evolutionary point of view than body size. They may have a control that is more robust, involving fetal or postnatal, endocrine, autocrine or paracrine GH, IGF-I, IGF type II (IGF-II), and possibly other growth factors signaling [1-6]. While sclera development is the paramount factor for ocular size, cornea is crucial for light incoming and refraction [7,8].

The interaction between the GH/IGF system and ocular growth is largely unknown. GH deficiency (GHD) in children has been associated with short eyes and consequent hyperopia [9]. Nevertheless, there is some controversy on the effect of GHD on several ocular compartments. Central corneal thickness (CCT) and intraocular pressure, were found to be increased in one study [10], but normal in two other studies (one in children on GH therapy and done before GH therapy) [11, 12]. This discrepancy may reflect the heterogeneity of the causes and severity of GHD, and the deficit or replacement of other hormones in multiple pituitary defects.

It would therefore be interesting to assess the physical ocular findings in adult individuals with untreated isolated GHD (IGHD). However, IGHD is a rare disease, occurring in 1:3,480 to 1:10,000 live births [13] and most cases are treated with GH replacement during childhood. We have described, in rural Northeastern Brazil, a cohort of

IGHD individuals all homozygous for the c.57+1G>A mutation in the GH releasing hormone receptor (GHRHR) gene (*GHRHR*) [14]. These subjects exhibit mostly undetectable serum IGF-I levels throughout life [15]. They feature an IGHD type 1B [16], with autosomal recessive heritage and low serum GH, and with frankly subnormal but present serum GH response to insulin-induced hypoglycemia [17] and GHRP-2 [18]. This model is different from the IGHD type 1A, also autosomal recessive, caused by deletion or nonsense mutations in the GH1 gene, with no detectable GH secretion, and from GH resistance, with high GH levels (Laron syndrome) despite similar degrees of IGF-I deficiency.

Remarkably, these IGHD individuals are born with normal weight, exhibit normal longevity and environmental adaptation [19]. We have recently shown that they present a mild retinal phenotype with a moderate reduction of vascular retinal branching points [20]. The adult IGHD subjects exhibit severe short stature (in average 7.2 standard deviations below the mean of the controls) [21], with a lower reduction in head circumference (HCF), (in average 2.7 standard deviations below the mean of the controls) [22, 23]. The impact of IGHD on the ocular growth and how this correlates with stature, or head circumference is unknown. The aim of this study was to assess the physical aspects of eyeball of these IGHD individuals in order to clarify these relationships.

SUBJECT AND METHODS

Subjects

In a cross sectional study, adult IGHD-naïve subject, and age and sex-matched controls were recruited among inhabitants of Itabaianinha County. Retinography and optical coherence tomography data were previously reported in this journal [20]. Inclusion criterion for IGHD was genotype-proven homozygosity for the c.57+1G>A *GHRHR* mutation, whereas for controls was proven homozygosity for the wild-type allele [14]. Exclusion criteria for both groups were previous GH replacement, the presence of genetic or acquired ocular diseases,

previous ocular surgery, hypertension requiring four or more drugs, diabetic retinopathy, glaucoma and astigmatism higher than 1.5 diopters. Twenty-five and 28 controls, all genotyped, volunteered. Two IGHD (1 due to toxoplasmosis, one due to retinal detachment and one due to high astigmatism) and three controls (one due to severe cataract and two with high astigmatism) subjects were excluded. Therefore, 46 IGHD and 50 control eyes were included in the study.

Study protocol

Endocrine assessment

The subjects were submitted to detailed interview including risk factors for ocular disease like, hypertension, diabetes, and to a physical examination, with measurement of body weight, height and head circumferences, by standard techniques [24]. Blood pressure was obtained by the average of three measurements obtained in the left arm after 10 min of rest in the sitting position by one physician (V. M. P-G) using a mercury sphygmomanometer with a cuff appropriate for the size of the arm. They collected blood after an overnight fast for total cholesterol, triglycerides, glucose and IGF-I. Total cholesterol, triglycerides, and glucose were measured by standard techniques. IGF-I was measured by a solid-phase, enzyme-labeled chemiluminescent immunometric assay (IMMULITE 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Malvern, PA, USA), with intra- and inter-assay variabilities of 4.2 and 5.1%.

Eye examination

All individuals underwent a comprehensive eye examination under drug-induced mydriasis with tropicamide 1 % [17]. Visual acuity was assessed by the Snellen chart (Topcon ACP-8 projector, Topcon Corporation, Hasunuma-cho, Itabashi-ku Tokyo, Japan), at a distance of six meters, and expressed by the logarithm of the minimum angle of the resolution (logMar)[24]. Intraocular pressure was measured by applanation tonometry (Kowa

Applanation Tonometer HA-2, Kowa, Japan). The refractive error was estimated by the Auto RefractorKR-8800 (Topcon, Hasunuma-cho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan) and expressed by the spherical equivalent, calculated by the algebraic sum of the spherical refraction error plus half of the cylindrical refraction. IOL Master 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena Germany) assessed ocular biometry. Ocular axial length (AL), anterior chamber depth (ACD), lens thickness (LT), vitreous depth (VD) were registered. Mean corneal curvature (CC) and central corneal thickness (CCT) were assessed by tomography (Pentacam, Oculus 70700, OptikgeräteGmbH Wetzlar, Germany)

Statistical analysis

Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk test were used to test which variables have a normal distribution. Most variables had a normal distribution, and were expressed as mean (standard deviation). Spherical equivalent, logMar and CC, without Gaussian distribution, were expressed as median (interquartile range). Student's t-test was used for variables with normal distribution, and Mann-Whitney U-test for variables without Gaussian distribution. Pearson correlation coefficient was used for the correlations between AL and physical measures. Spearman correlation coefficient was used for the correlation between spherical equivalent and AL and logMar and AL. Statistical analysis was performed using the statistical software IBM®SPSS® Version 20. Probability values <0.05 on a two tailed test were considered statistically significant.

RESULTS

Table 1 shows the auxological, clinical and biochemical parameters in 25 IGHD and 28 control subjects. As expected, serum IGF-1 was significantly lower in IGHD than in controls. There was no difference in blood pressure, fasting glucose and triglycerides, while cholesterol was higher in IGHD, but the difference was not significant.

Table 2 shows the ocular findings in IGHD subjects and controls. IGHD subjects exhibit similar visual acuity, intraocular pressure and LT, higher values of spherical equivalent and CC, and lower measures of AL, ACD, VD and CCT in comparison to controls, but within their respective normal ranges. All the ocular dimensions were corrected by height and HCF. While mean stature in IGHD group was 78 % of the control, mean head circumference was 92 % and AL was 96 % of the control group. Figure 1 shows the AL in absolute and stature-corrected values. AL was higher in males than females, but the difference was only significant in IGHD group, 22.79 (0.60) vs. 22.1 (0.38) mm, $p < 0.0001$, and not in controls 23.51(0.83) vs. 23.06 (0.88) mm, $p = 0.109$.

In pooled groups, AL had a positive correlation with height ($r = 0.581$, $p < 0.0001$), with head circumference ($r = 0.505$, $p < 0.0001$) and a negative correlation with spherical equivalent ($r = -0.460$, $p < 0.0001$), and height had a positive correlation with head circumference ($r = 0.859$, $p < 0.0001$). When analysis was limited to the IGHD group, AL had a positive correlations with height ($r = 0.598$, $p < 0.0001$), with head circumference ($r = 0.450$, $p = 0.006$) and a negative correlation with spherical equivalent ($r = -0.370$, $p = 0.028$). The correlation between height and head circumference was also kept in the IGHD group ($r = 0.508$, $p < 0.0001$). AL was not correlated to LogMar in the pooled groups, or in IGHD group.

DISCUSSION

Our data show that adults with congenital and lifetime untreated IGHD exhibited similar visual acuity, intraocular pressure and LT, higher values of spherical equivalent and CC, and lower measures of AL, ACD, VD and CCT, when compared to age and gender matched controls with similar epidemiological features (including smoking), blood pressure, lipids and glucose plasma concentrations. The unique biochemical difference was the IGF-I levels below the limit of detection of the method in most IGHD subjects [20]. Nevertheless,

AL, an integrated measure of ocular growth, was within the normal range reported in general Brazilian ocular biometric data[25] and in other non-GHD populations around the world [26,27]. These data support the concept that the eye, as a whole, requires very low pituitary GH and circulating IGF-I to exhibit a satisfactory growth and function. Due to the rarity of adult congenital untreated IGHD, there is no published data to be compared to ours. This highlights the importance of the present study, impossible to be replicated elsewhere.

Visual acuity represents the sharpness of vision. Its essential requirements are a healthy retina and the physical ocular ability to focus incoming light to form a sharp image on the retina, and further processing by the brain. GH and its receptor are expressed in the brain, and can influence neurogenesis, myelin synthesis and dendritic branching [28]. Growth hormone and IGF-I, both circulating and produced by the brain, are neurotrophic factors whose deficiency can lead to impaired cognition or microcephaly [29]. Interestingly, IGF-II expression is differently regulated from IGF-I in human microglia, suggesting that the two IGF peptides are under different regulatory controls in the brain, and may exert compensatory functions [30].

We have recently shown that these adult IGHD individuals present a mild retinal phenotype, including moderate reduction of vascular retinal branching points, an increase of optic disc and cup size, with normal thickness of the macula [20]. The vascular branching points reduction was apparently less marked than the found in Laron syndrome [31]. Now, we add that, despite higher values of spherical equivalent than controls (reflecting the reduction in AL), IGHD subjects exhibit a satisfactory refraction with median values lower than 1, a threshold value to define mild hyperopia [9].

Intraocular pressure may reflect the rigidity of the eyeball and the corneal thickness. It had been reported to be elevated in one [10], but normal in two other studies [11, 12]

performed in children with GHD. In the first study [10], the increase in intraocular pressure correlated with the higher CCT values found in those children. It is well known that intraocular pressure is overestimated when CCT values are higher than 550 μm [32]. CCT values of our IGHD adult subject were similar to controls, with mean values below this threshold, and consequently this factor could not exert any role in intraocular pressure. Therefore, we can conclude that adult subjects with IGHD due to a *GHRHR* mutation exhibit normal intraocular pressure.

CCT is increased in newborns probably due to corneal hydration related to eye closure. After birth, CCT reduces to its final dimension, reached between 2 and 4 years of age [33]. Ocular growth, with possible remodeling and stretching of collagen fibers, may contribute to increase in corneal diameter, thereby reducing CCT [34]. Accordingly, a greater CCT could be the result of delayed growth of the eye in children with GHD [10]. Our data of CCT being within normal range, seem to disagree with this hypothesis, and are in agreement with recent data showing normal CCT in GH treated [11] or untreated GHD children [12]. Discrepancies of previous studies may reflect different causes or degrees of GHD, or schedule of GH replacement. Interestingly, acromegalic patients have higher CCT values than controls, suggesting that the excess and not the lack of GH has stimulatory effects on the cornea [35, 36]. Therefore, the increase in IOP and CCT observed in children after GH replacement may reflect a rehydration effect of GH on the cornea, similar to what occurs in several other tissues [12, 37].

We found a lower anterior chamber depth in the IGHD group. There is a well-described association between a shallow anterior chamber and primary angle closure glaucoma, and its measurement may have potential in screening for primary angle closure glaucoma [38, 39]. This reduction in the IGHD group does not seem to have clinical

importance and may reflect a synchrony of the ocular growth as is parallel to AL and VD in absolute and height corrected values.

As previously noted, IGHD subject exhibited shorter eyes, with higher values of spherical equivalent than controls. In addition, we found a negative correlation between AL and spherical equivalent even in IGHD group. Children with GH deficiency [9] or with GH insensitivity syndrome (Laron syndrome, LS) [40] also exhibit shorter eyes than control and consequent hyperopia. Bourla et al. have reported that untreated LS patients had thinner and steeper corneas, shallower anterior chamber and thicker lenses with compared to controls [41]. Our IGHD subjects have lens thickness that is not different from controls. Probably the difference of magnitude of the ocular phenotype comes from the fact of the patients in our IGHD cohort secrete small amounts of GH [17] causing some residual ocular effects. Accordingly, the residual GH secretion in these IGHD subject also cause lack of the absolute protection from cancer found in LS [42].

Refractive errors may occur due to defects in the refracting media or the eye size, integrated by AL. AL seem reach its final dimension around 13 years of age [43], but the proportion of fetal or postnatal growth of this measure is largely unknown, although correlations exist between the growth at birth and ocular growth [44]. While the mean stature in the IGHD group was 78% of the controls, HCF was 92 % and the absolute mean AL represented 96 % of the control group. AL showed a positive correlation with height and HCF. The parallelism between eye and HCF growth is well known [45]. While HCF has 83.6% of its growth completed within the first (1st) year and almost 100 % at the third year of life [46], postnatal somatic growth, dependent from pituitary GH and circulating IGF-I, concludes at the end of adolescence. Our data indicate that the ocular growth is less dependent from the integrity of this axis, as the AL of the IGHD individuals, although reduced, remains in the normal range of normal adults and it is actually increased when corrected by stature.

Therefore, the adequate ocular growth and HCF (a measure of the development of the nervous central system) [46] may contribute for the environmental adaptation and survival capacity of these IGHD individuals. Ocular and brain growth may involve different patterns of regulation from somatic growth, reflecting a physiologic hierarchy.

IGF-II seem relevant to fetal and possible ocular growth [47]. In the mouse fetus, IGF-II expression by differentiating cells that compact to form the collagenous ocular coat plays a local role in determining the ultimate shape and size of the developing eye [1]. However, differences between the human and mouse eye exist, as IGF-II secretion persists through life in humans, with possible postnatal ocular effects, whereas it virtually disappears in rodents after birth [48]. We have previously shown that these IGHD subjects have different degrees of reduction of IGF-II, IGF binding protein 3 (IGFBP3), and IGF-I which less reduction from the first to the last peptide. Accordingly, they have a high total IGF-I+IGF-II/IGFBP3 molar ratio (due to a compensatory increase in IGF-II/IGFBP3 molar ratio) [16]. We hypothesize that this results in high total (IGF-I +IGF-II) bioavailability, which may contribute to a better ocular and brain growth than somatic growth.

Taken together, these observations suggest mild ocular effects in adult subjects with severe IGF-I deficiency due to non-treated IGHD. Compensatory autocrine or paracrine growth factors may be more relevant to the physical ocular aspects than pituitary GH and circulating IGF-I.

FUNDING:

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

ACKNOWLEDGMENTS:

The authors thank the *Associação do Crescimento Físico e Humano de Itabaianinha*, for assistance.

ETHICAL APPROVAL:

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee, and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The Federal University of Sergipe Institutional Review Board approved this study, and all subjects gave written informed consent.

REFERENCES

- [1] R.A.Cuthbertson, F.Beck, P.V. Senior,J. Haralambidis, J.D. Penschow, J.P. Coghlan,Insulin-like growth factor II may play a local role in the regulation of ocular size, *Development* 107 (1989) 123-130.
- [2] S.Harvey, B.T. Martin, M.L. Baudet, P. Davis, Y. Sauve, E.J. Sanders, Growth hormone in the visual system: Comparative endocrinology,*Gen. Comp. Endocrinol.*153 (2007) 124-131.
- [3] M.L. Baudet, Z. Hassanali, G. Sawicki, E.O. Lis,. Growth hormone action in the developing neural retina: A proteomic analysis,*Proteomics*. 8(2008) 389-401.
- [4] S.Harvey & E.Parker, Growth hormone is present in the human retina and vitreous fluid. *Neurosci. Lett.*455 (2009) 199-202.
- [5] A. Das,P. McGuire, Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition,*Prog. Retin. Eye Res.*22(2003) 721-748.
- [6] S. Harvey &G. Martinez-Moreno, Growth hormone and ocular dysfunction: Endocrine, paracrine or autocrine etiologies? *Growth Horm. IGF Res.* 29 (2016) 28-32.
- [7] V. Ozanics, M. Rayborn, D. Sagun, Some aspects of corneal and scleral differentiation in the primate,*Exp. Eye Res.*22(1976) 305-327.
- [8] K. Sellheyer&M. Spitznas, Development of the human sclera: a morphological study,*GraefesArch.Clin. Exp. Ophthalmol.*, 226 (1988) 89-100.
- [9] F. Parentin& P. Perissutti, Congenital growth hormone deficiency and eye refraction: a longitudinal study, *Ophthalmologica*219 (2005): 226-231.
- [10] F. Parentin&S.Pensiero, Central corneal thickness in children with growth hormone deficiency,*ActaOphthalmol.* 88 (2010) 692-694.

- [11] P. Nalcacioglu-Yuksekkaya, E.Sen, U.Elgin, M. Hocaoglu, F. Ozturk,S.A. Yilmaz, H.N. Kendirci, S. Çetinkaya, Z. Ayçan, Corneal properties in children with congenital isolated growth hormone deficiency, *Int. J. Ophthalmology*.18, 7 (2014): 317-320.
- [12] A. Ciresi, R.Morreale,S.Radellini, S. Cillino, C. Giordano, Corneal Thickness in children with growth hormone deficiency: The effect of GH treatment, *Growth Horm. IGF Res*.24 (2014) 150-154.
- [13] G.V. Vimpani, A.F Vimpani, G.P. Lidgard, E.H. Cameron &J.W.Farquhar, Prevalence of severe growth hormone deficiency, *Br. Med. J*.2(1977) 427-430.
- [14] R.Salvatori, C.Y. Hayashida, M.H. Aguiar-Oliveira, J.A. Phillips 3rd, A.H. Souza, R.G. Gondo, S.P. Toledo, M.M. Conceição, M. Prince, H.G. Maheshwari, G. Baumann, Familial Isolated Growth Hormone Deficiency Due to a Novel Mutation in the Growth Hormone Releasing Hormone Receptor. *J. Clin. Endocrinol.Metab*. 84 (1999) 917-923.
- [15]M.H. Aguiar-Oliveira, M.S. Gill, E.S.A. Barretto, M.R. Alcântara, F. Miraki-Moud, C.A. Menezes, A.H. Souza, C.E. Martinelli, F.A. Pereira, R. Salvatori, M.A. Levine, S.M. Shalet, C. Camacho-Hubner, P.E. Clayton, Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-Releasing Hormone Receptor on Insulin-like Growth Factors (IGFs), IGF-Binding Proteins, and ternary complex formation throughout life, *J Clin. Endocrinol. Metab*.84 (1999) 4118-4126.
- [16] L.A. Pérez Jurado& J. Argente. Molecular basis of familial growth hormone deficiency.*Hormone Research*. 42 (1994) 189-97
- [17] R.Salvatori, M.G. Serpa, G. Parmigiani, A.V. Britto, J.L. Oliveira, C.R. Oliveira, C.M. Prado, C.T. Farias, J.C. Almeida, T.A. Vicente, M.H.Aguiar-Oliveira,GH response to hypoglycemia and clonidine in the GH-releasing hormone resistance syndrome. *J Endocrinol Invest*. 29 (2006) 805-808.

- [18] Gondo RG, Aguiar-Oliveira MH, Hayashida CY, Toledo SP, Abelin N, Levine MA, Bowers CY, Souza AH, Pereira RM, Santos NL & Salvatori R. Growth hormone- releasing peptide-2 stimulates GH secretion in GH-deficient patients with mutated GH-releasing hormone receptor. *Journal of Endocrinology & Metabolism* 2001 **86** 3279-3283.
- [19] M.H. Aguiar-Oliveira, F.T. Oliveira, R.M.C. Pereira, C.R. Oliveira, A. Blackford, E.H. Valença, E.G. Santos, M.B. Gois-Junior, R.A. Meneguz-Moreno, V.P. Araujo, L.A. Oliveira-Neto, R.P. Almeida, M.A. Santos, N.T. Farias, D.C. Silveira, G.W. Cabral, F.R. Calazans, J.D. Seabra, T.F. Lopes, E.O. Rodrigues, L.A. Porto, I.P. Oliveira, E.V. Melo, M. Martari, R. Salvatori, Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (1999) 714-721.
- [20] V.M. Pereira-Gurgel, A.C.N. Faro, R. Salvatori, T.A. Chagas, J.F. Carvalho-Junior, C.R.P. Oliveira, U.M.M. Costa, G.B. Melo, A. Hellström, M.H. Aguiar-Oliveira. Abnormal vascular and neural retinal morphology in congenital lifetime isolated growth hormone deficiency, *Growth Horm. IGF Res.* 27 (2016) 11-15.
- [21] M.H. Aguiar-Oliveira & R. Salvatori, Lifetime Growth Hormone (GH) Deficiency: Impact on Growth, Metabolism, Body Composition and Survival Capacity, in: *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*, V.R. Preedy, 2011.
- [22] H.A. Oliveira, R. Salvatori, M.P. Krauss, C.R. Oliveira, P.R. Silva, M.H. Aguiar-Oliveira, Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene, *Eur. J. Endocrinol.* 148(2003) 427–432.
- [23] E.H.O. Valença, A.H.O. Souza, A.H.A. Oliveira, S.L. Valença, R. Salvatori, M.I.R. Gonçalves, L.A. Oliveira-Neto, A.D. Barros, U.N. Nascimento, C.R.P. Oliveira, D.F.

Cardoso, V.A. Melo & M.H. Aguiar-Oliveira, Voice quality in short stature with and without GH deficiency, *J Voice*. 5 (2012) 673e13-673e19.

[24] J.T. Holladay, Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract. Surg.* 13 (1997) 388-391.

[25] G.C. Pereira & N. Allemann, Ocular biometry, refractive error and correlation with height, age, gender and years of formal education. *Arq. Bras. Oftalmol.* 70 (2007) 487-93.

[26] T. Fu, Y.W. Song, Z.Q. Chen, J.W. He, K. Qiao, X.F. Sun, H. Zang, J.M. Wang, Ocular biometry in the adult population in rural central China: a population-based, cross-sectional study, *Int. J. Ophthalmol.* 18,8 (2015) 812-817.

[27] L.A. Ostrin, J. Yuzuriha, C.F. Wildsoet, Refractive Error and Ocular Parameters: Comparison of Two SD-OCT Systems. *Optom. Vis. Sci.* 92 (2015) 437–446.

[28] M.J. Waters & D.G. Blackmore, Growth hormone (GH), brain development and neural stem cells, *Pediatr Endocrinol Rev.* 9 (2011) 549-53.

[29] N. Mashpole., J. E. Sanders, L. Hodges., H. Yan & W. E. Sonntag. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain. *Exp Gerontol.* (2015); 68: 76–81

[30] H.S. Suh, M.L. Zhao, L. Derico, N. Choi, S.C. Lee Insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF1, IGF2) expression in human microglia: differential regulation by inflammatory mediators. *J Neuroinflammation*. 12 (2013) 10:37

[31] A. Hellström, B. Carlsson, A. Niklasson, K. Segnestam, M. Boguszewski, L. Lacerda, M. Savage, E. Svensson, L. Smith, D. Weinberger, K. Albertsson-Wikland, Z. Laron, IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002) 3413–3416.

[32] M.J. Doughty, M.L. Zaman, Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach, *Surv. Ophthalmol.* 44 (2004) 367-408.

- [33] N. Ehlers, T. Sorensen, T. Bramsen, E.H. Poulsen, Central corneal thickness in newborns and children. *ActaOphthalmol. (Copenh)*, 54 (1976)285-290.
- [34] C. Kirwan, M. O’Keefe, S. Fitzsimon, Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants,*ActaOphthalmol. Scand.* 83 (2005) 751-753.
- [35] T. Bramsen, A. Klauber, P. Bjerre, Central corneal thickness and intraocular tension in patients with acromegaly, *ActaOphthalmol. (Copenh)*58 (1980) 971–974.
- [36] A. Ciresi,M.C.Amato,D. Morreale, G. Lodato, A. Galluzzo, C. Giordano, Cornea in acromegalic patients as a possible target of growth hormone action, *J. Endocrinol. Invest.*34 (2011) e30–e35.
- [37] F. Conte, S. Diridollou, B. Jouret, Evaluation of cutaneous modifications in seventy-seven growth hormone-deficient children,*Horm.Res.*54(2000)92–97.
- [38] N.G. Congdon, H.A. Quigley, P.T. Hung, T.H. Wang, T.C. Ho, Screening techniques for angle-closure glaucoma in rural Taiwan, *ActaOphthalmol. Scand.* 74 (1996) 113-119.
- [39] W.P. Nolan, J. Baasanhu, A. Undraa, D. Uranchimeq, S. Ganzorig, G.J. Johnson, Screening for primary angle closure in Mongolia: a randomized controlled trial to determine whether screening and prophylactic treatment will reduce the incidence of primary angle closure glaucoma in an east Asian population, *Br. J. Ophthalmol.* 87 (2003) 271-274.
- [40] D.H. Bourla& D. Weinberger, Ocular Findings in Laron Syndrome, in: Z. Laron & J. J. Kopchick (Eds.),*Laron Syndrome from Man to Mouse: Lessons from Clinical Experience* ,pp. 201-208 Berlin Heidelberg, Springer-Verlag,2011.
- [41] D.H. Bourla, Z. Laron, M. Snir, P. Lilos, Weinberger, R.Axer-Siegel, Insulin like growth factor I affects ocular development: a study of untreated and treated patients with Laron syndrome, *Ophthalmology.* 13 (2006) 1197 e1-5.

- [42] R.Steuerman , O. Shevah, Z Laron, Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies Eur J Endocrinol. 164 (2011) 485-9.
- [43] J.S. Larsen, The sagittal growth of the eye. II. Ultrasonic measurement of the axial diameter of the lens and the anterior segment from birth to puberty, ActaOphthalmol (Copenh). 49 (1971)427-440.
- [44] L.H. Raffa , A.Hellström , E.Aring , S.Andersson , M.A.Grönlund ,Ocular dimensions in relation to auxological data in a sample of Swedish children aged 4-15 years, Acta Ophthalmol. 92 (2014):682-8.
- [45]J.S.Larsen, Axial length of the emmetropic eye and its relation to the head size, ActaOphthalmol.(Copenh).57 (1979) 76-83.
- [46] G. Nellhaus, Head circumference from birth to eighteen years, Pediatrics 41 (1968) 106-114.
- [47] Livingstone, A. Borai, Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease, Clin.Endocrinol. (Oxford) 80 (2014) 773–781.
- [48] D.R. Clemmons, The relative roles of growth hormone and IGF-I in controlling insulin sensitivity, J.Clin. Invest.113 (2004) 25–27.

FIGURE LEGEND

Figure 1: Absolute and stature-corrected axial length in 46 eyes of subjects with isolated GH deficiency (IGHD) and 50 control eyes.

Table 1. Auxological, clinical and biochemical parameters in 23 IGHD and 25 control subjects

	IGHD	Control	p
Age (years)	49.9 (15.1)	51.7 (14.0)	0.663
Sex (M)	13	15	0.442
Height (meter)	1.24 (0.1)	1.64 (0.1)	<0.0001
Weight (kilogram)	38.4 (8.1)	71.8 (13.9)	<0.0001
Head circumference (cm)	50.7 (1.5)	55.2 (1.1)	< 0.0001
Smoking	1	2	0.6986
Systolic BP (mmHg)	121.8 (19.2)	124.6 (15.0)	0.553
Diastolic BP (mmHg)	78.7 (9.2)	80.5 (6.3)	0.402
IGF-I (ng/ml)	1.9 (0)	148.0 (47)	<0.0001
Glucose (mg/dl)	104.6 (22.7)	105.7 (68)	0.942
Cholesterol(mg/dl)	228.6 (67.7)	210.0 (27.4)	0.228
Tryglicerides (mg/dl)	148.4 (98)	135.3 (51.3)	0.747

Table 2. Ocular physical findings in 46 isolated GH deficiency (IGHD) and 50 control eyes. Variables are expressed as mean (standard deviation), except for logMar, spherical equivalent and mean corneal curvature expressed as median (interquartile range)

	IGHD	Control	P
Visual acuity (logMar)	0.08 (0.15)	0.07 (0.15)	0.675
Intra ocular pressure (mmHg)	15.2 (3.3)	14.6 (1.9)	0.8
Spherical equivalent (dpt)	0.87 (0.75)	0.25 (1.5)	0.048
Axial length (mm)	22.5 (0.6)	23.5 (1.0)	< 0.001
Axial length/height (mm/m)	17.8 (1.2)	14.2 (0.7)	< 0.001
Axial length/head circumference (mm/cm)	0.44 (0.01)	0.42 (0.01)	<0.001
Lens thickness (mm)	1.97 (0.6)	1.93 (0.5)	0.761
Lens thickness/height (mm/m)	1.5 (0.4)	1.1 (0.3)	<0.001
Lens thickness/ HCF (mm/cm)	0.04 (0.01)	0.03 (0.01)	0.147
Vitreous depth (mm)	17.9 (0.7)	18.6 (1.1)	0.004
Vitreous depth/height (mm/m)	14.0 (1.0)	11.2 (0.7)	<0.001
Vitreous depth/ HCF (mm/cm)	0.35 (0.01)	0.34 (0.02)	0.005
Anterior chamber depth (mm)	2.63 (0.3)	2.81 (0.3)	0.010
Anterior chamber depth(mm/m)	2.33 (0.2)	0.14 (0.0)	<0.001
Anterior chamber depth/HCF	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)	0.651
Mean Corneal curvature (dpt)	44.0 (2.5)	43.5 (2.9)	0.029
Central corneal thickness (μ)	529 (28)	546 (28)	0.04
Central corneal thickness /height(μ)	418(34)	331 (18)	<0.001
Central corneal thickness /HCF	10.4 (0.6)	9.9 (0.6)	<0.001

HCF: head circumference; dpt: diopters; logMar: logarithm of the minimum angle of the resolution.

APÊNDICE C

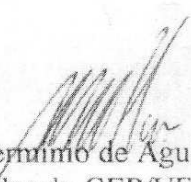
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR
Rua Cláudio Batista S/N- Centro de Pesquisas Biomédicas - Bairro Sanatório
CEP: 49060-100 Aracaju -SE / Fone: (79) 2105-1805
E-mail: cephu@ufs.br

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Protocolo de Pesquisa intitulado: “**AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA NOS INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM ITABAIANINHA - SE**” – Nº CAAE – 0112.0.107.000-11, sob orientação do pesquisador **Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira**, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe- CEP/UFS em reunião realizada dia 06/05/2011.

Cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/UFS os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Res. CNS 196/96).

Aracaju, 10 de maio de 2011.


Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira
Coordenador do CEP/UFS