



CILMARA LAMONICA NICOLINO KOHAMA

GABRIELLE ARYADNE REZENDE ARANIBAR,

GREYSI SOLANGE SEPÚLVEDA FERNANDES

MARCELLE GORRI MENALE

MARIANA PERRONE DE MENDONÇA

NANISMO HIPOFISÁRIO EM CÃES DA RAÇA PASTOR ALEMÃO

SÃO PAULO, NOVEMBRO DE 2023

CILMARA LAMONICA NICOLINO KOHAMA
GABRIELLE ARYADNE REZENDE ARANIBAR,
GREYSI SOLANGE SEPÚLVEDA FERNANDES
MARCELLE GORRI MENALE
MARIANA PERRONE DE MENDONÇA

NANISMO HIPOFISÁRIO EM CÃES DA RAÇA PASTOR ALEMÃO
(REVISÃO DE LITERATURA-FORMATO MONOGRAFIA)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade São Judas de São Paulo como requisito parcial à obtenção do título bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Arnaldo Rocha

SÃO PAULO, NOVEMBRO 2023

Introdução

O hormônio somatotrófico (GH) é um polipeptídeo de cadeia única contendo 190 aminoácidos, secretado de forma pulsátil com funções divididas em ações catabólicas rápidas como o aumento da lipólise, gliconeogênese e restrição ao transporte de glicose através da membrana celular, e ações hipertróficas -de longa duração- que são efeitos anabólicos lentos mais frequentemente mediados por fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF) (MOONEY, 2015). Este hormônio é secretado pelo lobo anterior da hipófise cuja composição em cães é de 50 % de células somatotróficas ¹ e tem funções importantes como crescimento corporal do animal, desenvolvimento de pelagem sadia, entre outros.

O Nanismo hipofisário é caracterizado por uma baixa produção de GH ocasionada por uma hipofunção da hipófise. Esta doença é mais comum nas raças Pastor Alemão e Carelian bear-Dog, por haver uma hereditariedade para essa enfermidade (KOOISTRA, 2000), e tem como um dos malefícios o mal desenvolvimento corporal dos animais acometidos. A excreção de GH pode ser influenciada por alguns fatores como qualidade do sono, tempo de vida, disponibilidade de nutrientes na dieta, e alguns fármacos como é o exemplo da xilazina, morfina, entre outros (MOONEY, 2015).

¹ Termo aplicado para designar células produtoras de somatropina .

Objetivo

Este trabalho visa elucidar todos os processos que envolvem a patologia Nanismo Hipofisário em cães da raça Pastor Alemão, bem como seu prognóstico e tratamento, explicando de forma completa e didática para outros profissionais da área ou tutores cujo interesse sobre o assunto seja vasto.

LISTA DE ABREVIATURAS

GH: hormônio do crescimento (Growth hormone)

GHRH: peptídeo hormônio liberador de hormônio do crescimento (Growth hormone releasing hormone)

GnRH- hormônio liberador de gonadotropina (Gonadotrophin releasing hormone)

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1 (Insulin-like growth factor 1)

NH: nanismo hipofisário (Pituitary Dwarfism)

NHC: nanismo hipofisário canino (Canine Pituitary Dwarfism)

PRL: prolactina (Prolactin)

TRH: hormônio liberador de tireotropina (Thyrotropin-releasing hormone)

TSH: hormônio tireoestimulante (Thyroid stimulating hormone)

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico (Adrenocorticotropic hormone)

TRH: hormônio liberador de TSH hipotalâmico (hypothalamic TSH-releasing hormone)

T3: Triiodotironina (Triiodothyronine)

T4: tiroxina (Thyroxine)

SRIF/SS - Fator inibidor do hormônio do crescimento/somatostatina(somatotropin-release inhibiting factor)

Resumo

O Nanismo Hipofisário em cães da raça Pastor Alemão, se refere a desordem e deficiência hormonal do hormônio somatotrófico, cuja função principal é de aumento corporal. Originário do Hipotálamo, o hormônio GHRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), induz a secreção de forma pulsátil do hormônio GH (Hormônio Somatotrófico) responsável pelo crescimento. Em Pastores Alemães, este distúrbio hormonal é conhecido como uma anormalidade hereditária autossômica recessiva. Sendo que nem todos os filhotes da mesma ninhada serão acometidos pelo nanismo, porém todos carregarão o gene. Trata-se de uma condição genética rara. O Pastor Alemão anão apresenta deficiência combinada de GH, TSH (hormônio tireoestimulante) e prolactina, além de prejuízo à liberação de gonadotrofinas. Do primeiro aos três meses de vida não são perceptíveis os sinais de nanismo. Após esse período os sinais começam ser notáveis como: problemas na pelagem, podendo levar a suspeita de alopecia, problemas dermatológicos, retardo no crescimento da dentição, hipotireodismo, desnutrição, problemas no desenvolvimento ósseo, prognatismo, problemas cardíacos, renais e hepáticos. O diagnóstico, pode ser obtido por testes laboratoriais: Estimulação com substâncias α -adrenérgicas para avaliar função secretora de GH, teste de grelina e dosagem de IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) que avalia indiretamente a produção de GH sendo realizado, preferencialmente, em conjunto, pois um complementa o outro. Ainda, função renal, tiroxina (T4), TSH, função hepática, teste de função hipofisária e glicemia. Também, para diagnosticar se o nanismo apresentado se refere a presença de cisto hipofisário ou hipoplasia ou ambos, através de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Não existe, até o momento, tratamento para o Nanismo hipofisário. Podendo, somente, prover os necessários suportes clínicos secundários.

Palavras Chaves: Nanismo Hipofisário, Cães Pastores Alemães, Hormônio GH.

Abstract

Pituitary Dwarfism in German Shepherd dogs refers to a hormonal disorder and deficiency of the somatotrophic hormone, whose main function is to increase body size. Originating in the Hypothalamus, the hormone GHRH (gonadotropin-releasing hormone) induces the pulsatile secretion of GH (Somatotrophic Hormone), which is responsible for growth. In German Shepherds, this hormonal disorder is known as an autosomal recessive hereditary abnormality. Not all puppies from the same litter will be affected by dwarfism, but they will all carry the gene. It is a rare genetic condition. The dwarf German Shepherd has a combined deficiency of GH, TSH (thyroid-stimulating hormone) and prolactin, as well as impaired gonadotropin release. However, in these cases there is no ACTH (adrenocorticotrophic hormone) deficiency. From one to three months of age, the signs of dwarfism are not noticeable. After this period, signs start to become noticeable, such as: problems with the coat, which can lead to the suspicion of alopecia, dermatological problems, delayed teething, hypothyroidism, malnutrition, problems with bone development, prognathism, heart, kidney and liver problems. Diagnosis can be obtained by laboratory tests: Stimulation with α -adrenergic substances to assess GH secretory function, ghrelin test and IGF-1 (Insulin-like growth factor type 1) which indirectly assesses GH production, preferably carried out by together, as one complements the other. Furthermore, kidney function, thyroxine (T4), TSH, liver function, pituitary function test and glycaemia. Also, computed tomography and magnetic resonance imaging are also used to diagnose whether the dwarfism is due to the presence of a pituitary cyst or hypoplasia, or both. To date, there is no treatment for pituitary dwarfism. It can only provide the necessary secondary clinical support.

Keywords: Pituitary Dwarfism, German Shepherd Dogs, GH Hormone.

Sumário

Introdução.....	3
Objetivos.....	4
Lista de Abreviaturas.....	5
Resumo/Abstract.....	6
Desenvolvimento.....	
1. A Formação da Hipófise	9
2. A Fisiologia do GH	10
2.1 GH Mamário	13
3. Nanismo Hipofisário em Pastores Alemães.....	13
3.1 Sinais Clínicos.....	16
3.2 Diagnóstico.....	19
3.3 Tratamento.....	22
4. Prognóstico.....	23
Conclusão	24
Referências	24

1. A Formação da Hipófise

O processo de embriogênese da adeno-hipófise é oriundo da Bolsa de Rathke, cuja origem seja a partir da base primitiva da boca contígua com a base do desenvolvimento cerebral (KOOISTRA, 2013). O desenvolvimento da hipófise é resultado da interação entre os tecidos neuroectodérmico e oroectodérmico (KOOISTRA, 2010).

Diversos fatores de transcrição e de sinalização estão envolvidos no mecanismo de formação da hipófise e da diferenciação celular para a secreção dos diferentes hormônios hipofisários (TREIER e ROSENFELD, 1996).

As células da parte anterior da Bolsa de Rathke se proliferam engrossando e constituindo a pars distalis da hipófise (lobo anterior responsável pela secreção de ACTH, GH, TSH, PRL). A parede posterior da Bolsa de Rathke é intimamente justaposta ao tecido neural da neuro hipófise e constitui a parte intermédia da glândula cuja separação da pars distalis é dada através da fenda hipofisária, antes nomeada lúmen da Bolsa de Rathke (VOORBIJ e KOOISTRA, 2015).

Sendo assim, o lobo posterior da hipófise, denominado neuro-hipófise é originário da ectoderme neural na cerne da evolução do diencefalo (KOOISTRA, 2013) (Figura 1).

Já o processo de formação do lobo anterior da hipófise (adeno-hipófise) é um processo mais complexo e dependente de fatores de transcrição e diferenciação (FELDMAN et.al, 2007).

Esses fatores não implicam exclusivamente na formação da adeno-hipófise; mas também regulam a multiplicação das células progenitoras que compõem a adeno-hipófise, influenciando o aparecimento de distintos fenótipos de células endócrinas em tempos diferentes (VOORBIJ e KOOISTRA, 2015).

As células corticotróficas são as primeiras a serem diferenciadas, a partir das células progenitoras da glândula pituitária. Se diferenciam em seguida em três tipos: gonadotróficas, tireotróficas e somatotróficas. Desta forma, o lobo anterior da hipófise é ocupado por células

endócrinas altamente diferenciadas consideradas de acordo com os hormônios tróficos que produzem (KOOISTRA, 2013).

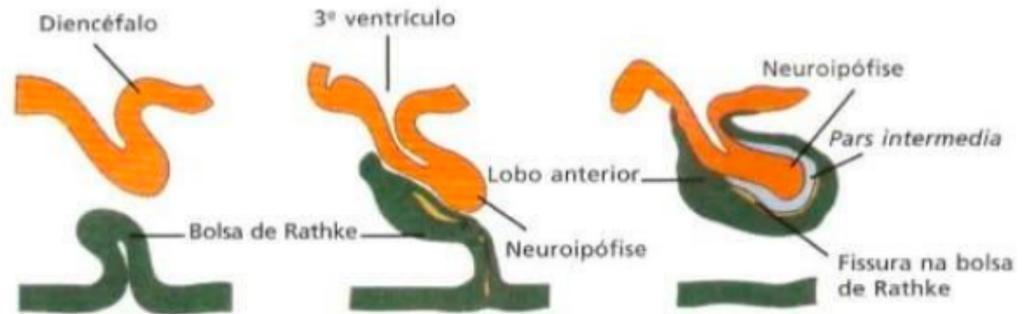


Figura 1: Esquema da formação da Bolsa de Rathke durante desenvolvimento embrionário. Fonte: KOOISTRA HS, 2009.

2. A Fisiologia do GH

O hipotálamo e a hipófise atuam em conjunto formando uma unidade funcional completa que transcende as barreiras endocrinológicas e neurológicas (KOOISTRA, 2010). Este trabalho trará mais enfoque ao lobo anterior da hipófise cuja composição em cães é de 50 % de células somatotróficas, ou seja produtoras de GH. Além deste hormônio, o lobo anterior da hipófise também produz: hormônios glicoproteicos TSH (hormônio tireoestimulante), FSH (hormônio folículo estimulante), LH (hormônio luteinizante) e as corticomelanotropinas α -MSH, ACTH, b-endorfina (b-END) e b-lipotropina (b-LPH) (KOOISTRA, 2010).

O GH é um polipeptídeo de cadeia única contendo 190 aminoácidos. A sequência de aminoácidos dele varia, consideravelmente, entre as espécies, e ele é secretado de forma pulsátil (MOONEY, PETTERSON, 2015). Esses pulsos são regulados e influenciados pelo hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) produzido no hipotálamo, que induz a produção de GH pela hipófise. O controle dos níveis de GH entre os pulsos é dado pela Somatostatina (SS) cuja influência é negativa à produção do hormônio do crescimento (KOOISTRA, 2010).

Além dos já citados, a grelina é um hormônio polipeptídico produzido pelo estômago que também desempenha seu papel ao induzir a liberação do hormônio do crescimento (GH) (JÚNIOR, et al. 2012). Em cães e gatos, foi relatado que a concentração plasmática de grelina aumenta durante o jejum e a diminui após a ingestão de alimentos, enquanto a administração de grelina aumenta a digestão de alimentos. E também que nos animais jovens a grelina é um secretor de GH ainda mais potente (KOOISTRA, 2010).

O GHRH, produzido no hipotálamo, e a grelina produzida no estômago então, são fatores que estimulam a produção do GH pela hipófise, enquanto a Somatostatina, produzida no pâncreas, hipófise e outros órgãos, atua inibindo o hipotálamo e, conseqüentemente, a produção de GHRH. Portanto a SS é um fator que inibe a produção de GH, como resultado da queda de produção de GHRH (LAPORTE, 2012).

Os efeitos anabolizantes importantes para o crescimento corpóreo, ou seja, crescimento e proliferação celulares, são exercidos de maneira indireta via fatores de crescimento, conhecidos como somatomedinas ou fatores de crescimento insulino-símiles, classificados em IGF-1 e IGF-2. O GH influencia na produção desses fatores principalmente pelo fígado, mas também por tecidos como músculos, ossos, cartilagens, rins e pele (JERICÓ, 2015). Sabe-se, atualmente, que para que o crescimento seja adequado tanto o IGF circulante, de origem principalmente hepática, quanto os IGF produzidos nos tecidos são fundamentais (MARTINELLI Jr., 2008).

Os IGFs inibem diretamente a hipófise, e possuem o poder de influenciar positivamente sobre a somatostatina (SRIF) inibindo, também, a liberação do GH. E este em sua forma circulante estimula a produção de IGF pelas células. Formando, então, um eixo GH-IGF (LAPORTE, 2012).

Segundo Gardner e Shoback (2007 p. 1010) entre os dois fatores de crescimento insulino-símiles, o IGF-1 é o que mais se relaciona diretamente com o GH, dado ao fato de que a concentração dele está diretamente associada às concentrações de GH disponíveis (GARDNER E SHOBACK, 2007).

O IGF-1 media os efeitos do hormônio do crescimento, atuando de forma anabolizante nos osteoblastos, condroblastos e na síntese proteica de células como fibroblastos, condrócitos, e tecidos como o muscular, o hepático e a pele (JERICÓ, 2015). Sendo assim, é possível concluir que o chamado eixo IGF-GH é determinante no crescimento

por participar na estimulação da síntese proteica, da condrogênese e até no desenvolvimento de pelos.

O GH promove a multiplicação de fibroblastos e potencializa a ação de andrógenos sobre o crescimento piloso e o desenvolvimento da glândula sebácea. O IGF-1 promove proliferação de sebócitos e queratinócitos (JERICÓ, 2015). O GH também exerce o crescimento por efeito direto sobre as células na placa de crescimento. Neste ponto, ele estimula diretamente a diferenciação celular e indiretamente a expansão clonal mediante produção local do IGF-1 (LAPORTE, 2012).

Os cães também apresentam a glândula mamária como produtora de GH, entretanto o GH mamário não sofre a influência do hormônio hipotalâmico GHRH e também não é inibido pela Somatostatina. Apesar de ser molecularmente ao GH hipofisário, ele é induzido pela influência de progestágenos durante a fase luteal do ciclo estral. Sendo assim, podem aumentar em cadelas idosas não castradas e também em caso de prenhez, pelo aumento da progesterona envolvido na gestação (MOL, 1995). Os progestágenos influenciam indiretamente a produção do GH mamário, o que causa um aumento na concentração do IGF podendo resultar em alterações cíclicas nas glândulas mamárias (TIMMERMANS, 2008).

Outros fatores também influenciam no crescimento, como ciclo circadiano; estresse; sono pós-prandial; jejum (grelina), boa ou má nutrição, esteroides: progestágenos (cães, em especial), estímulos monoaminérgicos, alfa-adrenérgicos (xilazina, epinefrina), entre outros (JERICÓ, 2015).

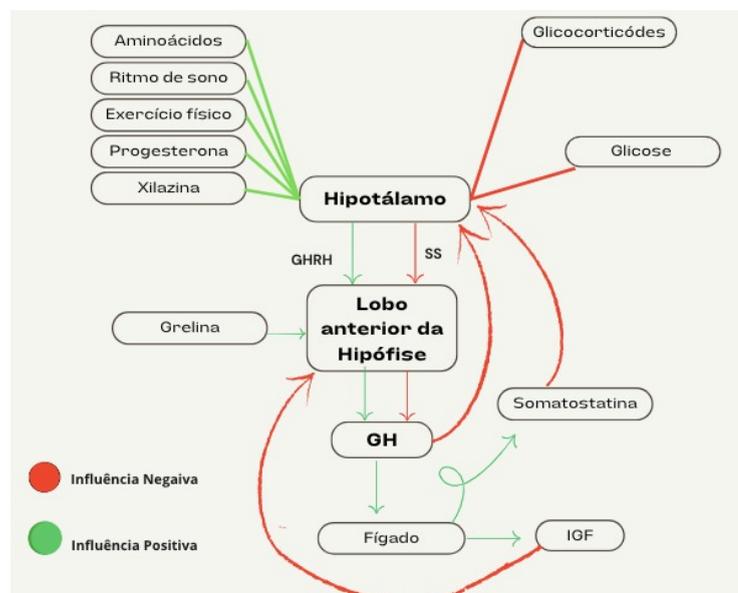


Figura 2. Mapa mental com fatores que influenciam positivamente (estimulando) ou negativamente (inibindo) a secreção de GH. Fonte: Arquivo Pessoal, 2023.

2.1 GH Mamário

O GH produzido pelas glândulas mamárias é idêntico ao produzido pela hipófise, porém não é sensível ao estímulo de GHRH e nem inibido pelo SRIF e também não é secretado de forma pulsátil e o gene que codifica o GH mamário é idêntico ao que codifica o GH na glândula pituitária (MOL, 1995).

Ele é produzido biologicamente em animais saudáveis, com efeitos locais autócrinos ou parácrinos na proliferação e diferenciação do epitélio mamário, além dos efeitos diretos no recrutamento de células-tronco, o GH também pode estimular a expressão local de IGF-I no estroma células da camada de gordura mamária (MOL, 2002).

A liberação de GH mamário induzida pela progesterona é um processo fisiológico normal durante a fase lútea do ciclo, o que tem consequências para o padrão de secreção pulsátil do GH hipofisário (KOOISTRA, 2010). Foi demonstrado que, especialmente no colostro, o GH suprafisiológico concentrações superiores a 1000 µg/l podem ser encontradas (MOL, 2002).

A liberação deste hormônio faz parte das mudanças cíclicas da glândula mamária durante o ciclo estral (KOOISTRA, 2010). A expressão dele está associada à expressão local de IGFs e suas proteínas de ligação (IGFBPs), criando assim um ambiente proliferativo para o epitélio glandular (MOL, 2002). A presença deste ambiente altamente proliferativo aumenta o risco de transformação maligna e a promoção do crescimento tumoral (KOOISTRA, 2010).

As injeções contraceptivas dadas às cadelas já foram consideradas causas de níveis elevados de GH no plasma e mudanças físicas por excesso de hormônio do crescimento. Isso porque os cães possuem, nas mamas a capacidade de produzir o seu próprio GH, o GH mamário.

3. Nanismo Hipofisário em Pastores Alemães

De acordo com Nelson e Couto (2010) os estudos em Pastores Alemães com Nanismo sugerem que a deficiência congênita de GH é causada por deficiência primária na diferenciação de ectoderme craniofaríngea em células tróficas pituitárias secretoras de hormônios normais (NELSON e COUTO, 2010).

Em Pastores Alemães, supõe-se que esta variação envolve mutação genética que impossibilita a diferenciação de células-tronco em células tróficas normais e que pode estar relacionada à variação de um fator de transcrição análoga aos fatores pituitários Pit-1 e Prop-1. Também sugere-se que essa deficiência de GH encontra-se relacionada a uma mutação do gene do fator codificador de transcrição hipofisário LHX3 (LIm homeobox protein 3) (JERICÓ, 2014).

O DNA dos mamíferos está organizado numa estrutura exon-intron, e passa por um processo denominado splicing. Este processo está dentro da etapa de transcrição, ele consiste em, no momento de transcrição do DNA para o RNA mensageiro, fazer a exclusão das regiões não codificantes (introns), restando no RNA mensageiro apenas regiões codificantes (éxons) (FARDILHA et. al. , 2008) (Figura 6).

O fator LHX3 foi encontrado numa pesquisa sobre Pastores Alemães com abordagem genômica ampla, no cromossomo 9 na região 9q34.3 e ele é expresso no cérebro na fase embrionária, agindo na formação da medula espinhal e bolsa de Rathke (VOORBIJ et. al., 2011).

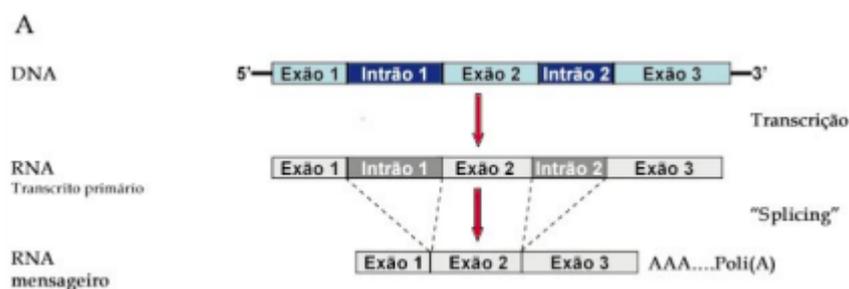


Figura 3: Exemplificação do processo de splicing. Fonte: FARDILHA et. al., 2008.

A função do LHX3 é codificar e transcrever as informações de comando para desenvolvimento da hipófise. As conclusões foram de que o nanismo é resultado da falha na

retirada do íntron 5 pelo LHX3 canino, causado por um splicing deficiente. E essas alterações são herdadas de forma autossômica recessiva simples (VOORBIJ et. al., 2011).

Além disto, tem sido retratado a presença de cistos com conteúdo coloidal na região do ducto craniofaringiano residual, ou fenda de Rathke por consequência do acúmulo de material proteínico osmoticamente ativo (JERICÓ, 2014).

Anteriormente era comum a associação dos cistos com o quadro clínico, porém atualmente a crença é a de que estes cistos tenham seu desenvolvimento devido à má formação do lobo anterior hipofisário, sendo então uma consequência do Nanismo Pituitário (NELSON e COUTO, 2010). O fato de a secreção de ACTH estar preservada, opõe-se à ideia da formação do cisto ser a causa predominante do nanismo hipofisário (VOORBIJ e KOOISTRA 2015).

É interessante ressaltar novamente que a hipófise é formada não só de células somatotróficas, mas também de células tireotróficas, gonadotróficas, lactotróficas, e corticotróficas. Portanto, a hipoplasia hipofisária congênita prejudica os animais causando não só nanismo hipofisário, mas também outros problemas associados aos hormônios cuja produção se dá pelas células de tipos citados acima.

É comum que o hipotireoidismo, por exemplo, ocorra concomitantemente ao nanismo hipofisário canino . O TSH é uma glicoproteína secretada na adenohipófise pelas células tireotróficas e, assim como o GH, liberado de forma pulsátil, ocorrendo sob duplo controle do hormônio liberador de TSH hipotalâmico (TRH) e hormônios da tireoide. O TRH interage com receptores específicos nas células tireotróficas da hipófise para liberar TSH e nas células lactotróficas para liberar PRL. O TSH estimula as células foliculares da tireóide fazendo com que elas secretem triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) pela glândula tireóide (KOOISTRA,2013).

Os hormônios T3 e T4 apresentam muitas funções fisiológicas no desenvolvimento do organismo, atuando com o GH no crescimento das epífises ósseas; sistema tegumentar; sistema reprodutor; termogênese; sistema nervoso- aumentando atividade elétrica neuronal, produção de enzimas no SNC, sistema muscular-agindo na ação da Na-K-ATPase; sistema cardiovascular- efeitos inotrópicos e cronotrópicos, débito cardíaco e pressão sanguínea; sistema digestivo- implicando no apetite e motilidade do TGI; sistema endócrino- secretando várias glândulas endócrinas para atender as necessidades dos tecidos.

Além do hipotireoidismo, animais portadores de nanismo hipofisários costumam possuir alterações na produção de prolactina (PRL) já que ela é produzida e secretada pelos lactotrófos hipofisários e em sítios extra-pituitários como útero, placenta, glândulas mamárias e linfócitos T. O GH e a PRL têm semelhanças na composição de aminoácidos e compartilham algumas atividades biológicas, e por essas razões são frequentemente classificados juntos como hormônios somatolactotrópicos (KOOISTRA, 2013). A PRL é produzida em pulso e tem o ritmo circadiano elevado de noite. A dopamina atua inibindo a expressão do gene da prolactina, sua liberação, e a proliferação dos lactotrofos (SAM, 2008).

A PRL tem participação em mais de 300 atividades biológicas diferentes, entre elas: na reprodução, no metabolismo agindo na esteroidogênese adrenal, na estimulação de receptores de vitaminas no rim, na osmorregulação, na imunorregulação- estimulando e inibindo respostas imunitárias, além de múltiplos efeitos no metabolismo glicídico e lipídico, ações insulínótropas nos ilhéus pancreáticos, entre outros (GUELHO, 2016). Receptores da prolactina são expressos em diversos locais: mamas, hipófise, fígado, córtex adrenal, rins, próstata, ovários, testículos, intestino, epiderme, ilhotas pancreáticas, pulmões, miocárdio, cérebro e linfócitos (MELMED & KLEINBERG, 2003). A proliferação do epitélio mamário induzida por GH é seguida por diferenciação lobular-alveolar sob a influência da PRL (BEN-JONATHAN, 2008).

3.1 Sinais Clínicos

É comum que tutores de Pastores Alemães anões procurem o médico veterinário do segundo ao quinto mês do animal, com a queixa de que este tem o desenvolvimento corpóreo atrasado em relação aos demais cães da mesma raça.



Figura 4: Tiger que nasceu com uma mutação genética chamada nanismo.

Fonte: Foto/Reprodução: Daily Mail UK. – Portal Dog - Publicado em 26 ago 2014.

Como já relatado anteriormente, as células somatotróficas da hipófise não somente produzem o hormônio do crescimento, mas também produzem prolactina, TSH, LH, entre outros. A má formação embriológica pode não só causar distúrbios de crescimento, mas também alterar outros padrões, estando muitas vezes associados a outros distúrbios endocrinológicos como é o exemplo do hipotireoidismo.

Os cães com deficiência do hormônio GH e TSH, podem apresentar diversas alterações em seu desenvolvimento como :

- Alterações de crescimento: Crescimento atrofiado caracterizando deformidades ósseas com retardo do fechamento das placas epifisárias, tendo membros anteriores e posteriores pouco desenvolvidos (curtos) (Figura 5); cabeça proporcional aos membros e focinho pontudo, semelhante ao de uma raposa (MEIJ, 2010). As fontanelas do crânio podem permanecer abertas, podendo possuir mandíbula longa (prognata) com conseqüente erupção dentária tardia e tortos.
- Alterações reprodutivas: Nos machos a criptorquidia uni ou bilateral, atrofia testicular, azoospermia e a bainha peniana flácida são manifestações comuns da deficiência de gonadotrofinas, fazendo parte da deficiência hipofisária combinada. Nas fêmeas o estro persistente, caracterizado por inchaço da vulva, corrimento vaginal sanguinolento por mais de 4 semanas, a concentração de progesterona permanece baixa $<3\text{nmol/L}$, indicando que não ocorre a ovulação (KOOISTRA, 2000).
- Alterações cardíacas: Provável sopro cardíaco em função da persistência do ducto arterioso (KOOISTRA, 2000).
- Alterações dermatológicas: Pelagem lanosa e macia (Figura 6A e 6B), ocasionando falta de pêlos primários, em conseqüência gradual dando origem a alopecia, inicialmente a queda de pelos fica restrita às áreas de desgaste, como o pescoço (Figura 6C) e a região póstero-lateral das coxas, com o tempo, todo o tronco, pescoço e membros proximais tornam-se alopécicos, com pêlos primários permanecendo apenas na face e nas extremidades distais, não atingindo a cabeça e as extremidades (FELDMAN e NELSON, 2004). A pele torna-se hiperpigmentada, escamosa e infecções bacterianas podem ser comuns.



Figura 5: Crescimento atrofiado dos membros no cão da raça Pastor Alemão.

Fonte: Reprodução do trecho do vídeo do YouTube “Dwarf Dog Mikey Gus Will Melt Your Heart” (Carkuff, Amy; Coote, Ruby; Estal, Sonia; Stevens, Hannah, 2017, Beastly).



Figura 6: **A.** Canino, Pastor Alemão, fêmea, 8 meses de idade (Tutuca), com nanismo hipofisário, exibindo retardo estatural e manutenção do pelame infantil (lanugo). **B.** O mesmo animal (Tutuca), aos 14 meses de idade, com nanismo hipofisário, exibindo retardo estatural, alopecia bilateral, hiperqueratose e hiperpigmentação. **C.** O mesmo animal (Tutuca), aos 20 meses de idade. Fonte: JERICÓ et. al., 2015.

Outras alterações: Inapetência, diminuição das atividades, fadiga, agressividade, acometem de forma gradual, geralmente, após 2 a 3 anos de idade, sendo causa do hipotireoidismo secundário e insuficiência renal e demais órgãos acabam não se desenvolvendo da maneira correta, também causados por falta do hormônio GH. A maioria dos cães anões adultos continuam com um latido estridente e semelhante ao de um filhote (RIJNBERK, 1996).

A insuficiência renal pode ser explicada dado ao fato de que o GH está intimamente ligado ao desenvolvimento glomerular renal. De acordo com Kooistra (2000) observa-se em ratos anões, o mesmo número de glomérulos quando comparado aos ratos sadios, mas os glomérulos dos ratos anões possuem componentes glomerulares menores. Além disto, a função renal pode ser prejudicada pela de diminuição da taxa de filtração glomerular como resultado das deficiências de GH e dos hormônios da tireoide (KOOISTRA et.al, 2000).

3.2 Diagnóstico

O diagnóstico do nanismo pituitário canino não depende apenas dos exames de rotina, que podem, inclusive, permanecer inalterados. A alteração mais importante que pode surgir nos exames de rotina é o aumento da dosagem de creatinina circulante, já que estes animais têm taxas de filtração glomerular menores que os animais sadios (MOONEY e PETERSON, 2015). Podem, também, haver alterações como: azotemia por creatinina, hipofosfatemia, hipoalbuminemia e anemia leve (EIGENMAN, 1982).

Entretanto, se fazem necessários outros exames para diagnosticar o Nanismo, como:

- Testes de função pituitária :

Em animais saudáveis, a concentração plasmática basal de GH tende a ser baixa. Por motivos de diferenciação na sequência de aminoácidos nas diferenciadas espécies da natureza, é indispensável definir a concentração de GH através de radioimunoensaio

correspondente espécie-específico. Lamentavelmente, até o momento não há uma vasta disponibilidade de testes homólogos validados para mensuração de GH em cães e gatos (VOORBIJ e KOOISTRA, 2015).

Portanto, o diagnóstico concludente de deficiência de GH se fundamenta nos resultados de teste de estimulação, podendo ser utilizado o GHRH, ou substâncias alfa-adrenérgicas como clonidina e xilazina para induzir a produção de GH.

Quando utilizado o GHRH, o teste consiste em coletas de amostra sanguínea do cão sendo a primeira amostra de sangue antes da aplicação, após é injetado 1 µg/kg de GHRH humano por via intravenosa e outras amostras de sangue são coletadas aos 5, 10, 20, 30 e 45 minutos (RIJINBERK e KOOISTRA, 2010). Em pacientes saudáveis, os níveis de GH circulante devem duplicar e até quadruplicar após o estímulo, e em pacientes com nanismo, não se comprova um aumento importante na concentração de GH circulante (MOONEY e PETERSON, 2015).

O teste é igual com clonidina e xilazina, usando as doses (10 µg/kg por via intravenosa) e (100 µg/kg por via intravenosa) respectivamente. É importante ressaltar que a aplicação destes fármacos causam efeitos colaterais como sedação, bradicardia, hipotensão e vômito (VOORBIJ e KOOISTRA, 2015).

- Teste de Grelina:

Um teste realizado apenas em cães jovens, quando a grelina ainda é um estimulador mais potente de GHRH. O teste consiste na aplicação de grelina humana (2 µg/l intravenosa, é coletado a primeira amostra de sangue antes da aplicação e 5, 10, 20, 30 e 45 minutos depois da aplicação de grelina. A constatação de concentração plasmática de GH, após a aplicação de grelina for maior de 5 µg/l, de 20 a 30 min após a injeção intravenosa do estimulante exclui a possibilidade de deficiência congênita de GH (BHATTI et al., 2006).

- Mensuração de fator de crescimento 1 semelhante à insulina:

O IGF-1 é um fator não tão espécie específico quanto o GH, permitindo então que se faça a mensuração dele por meio de um teste heterólogo (humano) (MOONEY e PETERSON, 2015).

Em cães com nanismo hipofisário, a concentração de IGF-1 circulante é baixa. Relata-se que a concentração plasmática média (\pm SEM) de IGF-1 em animais anões da raça

Pastor Alemão é de $8,1 \pm 1,3$ nmol/l, consideravelmente menor do que a concentração plasmática de IGF-1 em animais adultos saudáveis ($36,7 \pm 3,0$ nmol/l) e em cães da raça Pastor Alemão jovens ($45,2 \pm 6,6$ nmol/l) (KOOISTRA et al., 2000).

É importante salientar que este exame sozinho não é o suficiente para fechar o diagnóstico, ainda necessitando do exame de dosagem de GH, que é único, concludente e definitivo para o Nanismo.

- Teste Genético :

Há um teste que possibilita a averiguação de mutação do gene de cães acometidos e portadores da mutação, que codifica o fator de transcrição LHX3, para realização do teste é necessário 4 ml de sangue em tubo de EDTA. Atualmente esse teste é realizado apenas na Universidade de Utrecht. Se o cão tiver resultado positivo para a mutação, avaliações endocrinológicas adicionais (incluindo medição de GH) são desnecessárias (FELDMANN, 2015).

Outros testes também podem ser realizados para diagnosticar a extensão das anomalias causadas pela hipoplasia pituitária, ou pela deficiência do GH:

- Hormônios da tireoide

Hipotireoidismo de início juvenil (congenito) pode ser o diagnóstico distinto mais relevante. É provável ocorrer indicio de hipotireoidismo secundário pois há assiduidade em deficiência combinada a hormônios pituitários. Como resultado, uma evidência comum no nanismo é a concentração de tiroxina circulante abaixo dos valores de referência. Todavia, a concentração de TSH regularmente mantém-se na marca inferior de percepção do teste, ou adjacente a ele, devido à baixa secreção de TSH pela pituitária (VOORBIJ e KOOISTRA, 2015).

- Diagnóstico por imagem

Na análise por imagem, o exame de raio-x mostra a não oclusão dos discos epifisários, e vários tipos de deformações ósseas. A ultrassonografia pode nos mostrar hipoplasia cortical renal ou visceromegalia. Nas imagens de tomografia computadorizada TC (FIGURA 7) ou de ressonância magnética (RM), comprovam a presença dos cistos hipofisários. A hipófise pode se encontrar diminuta, compatível com hipoplasia hipofisária.

Destaca-se que cães que gozam de perfeita saúde, em especial de cães braquicefálicos, manifestam cistos hipofisários, não necessariamente se tratando de nanismo (JERICÓ, 2014).



Figura 7: Imagem contrastada obtida em TC da região pituitária de um cão anão da raça Pastor Alemão com 6 meses de idade (altura da pituitária: 3,6 mm; largura da pituitária: 4,3 mm). Na pituitária, é visível uma área radiotransparente com 1,5 mm de diâmetro, sugestiva de um cisto (indicada por setas). Fonte : VOORBIJ, KOOISTRA ,2015.

3.3 Tratamento

O tratamento de Nanismo Hipofisário em cães é complexo no Brasil. Não existe tratamento definitivo, apesar de estudos avaliarem a administração do hormônio do crescimento, visto que a doença não tem cura.

O tratamento ideal seria a reposição do GH canino, porém tal hormônio não está disponível no mercado para uso terapêutico, somente está disponível o GH de humano que não é compatível com o de cães, e também encontra-se disponível o GH de suíno, que apesar de ser compatível com o GH canino, o mesmo não está disponível para venda no Brasil, fazendo com que o tratamento fique muito caro.

Em razão das diferenças entre o GH humanos e de cães, a formação de anticorpos pode impedir a utilização do GH humano biossintético (VAN HERPEN, 2006), a sequência de aminoácidos de GH suíno é a mesma do canino. A dose subcutânea recomendada para o GH suíno é 0,1 a 0,3UI/kg, ministrada 3 vezes por semana, durante 4 a 6 semanas. Este tratamento pode trazer alguns efeitos colaterais como o desenvolvimento de diabetes mellitus

(visto que o GH pode causar resistência insulínica), ou o excesso do GH circulante. O acompanhamento deve ser realizado, semanalmente, dos níveis de IGF-1, da glicose e do GH. Não haverá aumento significativo do tamanho corporal na maioria dos cães, visto que o crescimento das placas epifisárias já estará encerrado ou estarão prestes a se encerrar no momento em que se diagnostica a doença (KOOISTRA, 2009).

Existe a possibilidade de um tratamento alternativo, através dos progestágenos que são capazes de estimular a produção do GH na glândula mamária canina e subsequentemente a secreção do GH para a circulação sistêmica (JOHNSON e WATSON, 2004; MEDLEAU e HNILICA, 2006).

O tratamento dos jovens Pastores Alemães anões com acetato de medroxiprogesterona na dose de 2,5 a 5,0 mg/kg, via subcutânea (KOOISTRA et al., 1998; MEDLEAU e HNILICA, 2006), inicialmente em intervalos de 3 semanas e posteriormente em intervalos de 6 semanas, tem promovido aumento no tamanho corporal e desenvolvimento de um pelame de adulto. Paralelamente às melhorias físicas, a circulação de IGF-1 aumentou, enquanto o GH, embora tenha aumentado, nunca ultrapassou o limite superior do intervalo de referência (KOOISTRA et al., 1998).

Apesar de alguns profissionais indicarem o tratamento com progestágenos, os mesmos apresentam diversos efeitos colaterais. Ainda, vale saber que tal tratamento é longo e de alto custo, além de não ser definitivo. Efeitos colaterais que podem ocorrer são: piodermite recorrente pruriginosa, desenvolvimento de anomalias esqueléticas, tumores mamários, acromegalia, diabetes mellitus e hiperplasia endometrial cística (KOOISTRA, 2006). Em cadelas, a ovariectomia deve ser realizada antes do início do tratamento com progestágenos.

As patologias decorrentes da falta do hormônio GH, citados em sinais clínicos, devem ser tratados de acordo com suas necessidades, para controle e conforto do animal.

4. Prognóstico

O prognóstico, a longo prazo, para o cão da raça Pastor Alemão anão é ruim se o tratamento e acompanhamento das enfermidades secundárias não forem realizados. Ainda assim, a expectativa de vida dos animais é reduzida consideravelmente. Com 3 a 5 anos de idade, os animais afetados geralmente são alopecicos, magros e apáticos. Essas mudanças podem ser decorrentes de perda progressiva das funções hipofisárias, expansão contínua dos

cistos da hipófise e progressiva insuficiência renal. Os proprietários usualmente solicitam a eutanásia de seus cães (RIJNBERK, 1996).

5. Conclusão

O Nanismo hipofisário é mais comum em cães da raça Pastor Alemão, já que estes animais apresentam uma mutação no gene LHX3 de transcrição, e isto é passado de geração em geração de forma autossômica recessiva. Este gene é responsável pelo desenvolvimento embriológico da hipófise, e mutações nele podem resultar na má formação, ou hipoplasia hipofisária.

Os animais acometidos por esta doença apresentam diversos sinais clínicos compatíveis e específicos, porém exames de estimulação de GH ou exames que encontrem o marcador genético para o Nanismo são os únicos que podem, de fato, comprovar a existência da alteração no animal.

Os tratamentos de eleição são caros, incomuns no território Brasileiro, podendo acarretar uma série de outros problemas levados por seus efeitos colaterais; e ainda que o animal tenha sido diagnosticado e recebido tratamento adequado têm prognóstico desfavorável.

Conclui-se que, apesar de ser uma síndrome com incidência baixa na rotina clínica médica veterinária, o nanismo oferece riscos à saúde animal, que sofre, morre mais cedo e é uma doença para a qual há dificuldades diagnósticas e terapêuticas, no Brasil e sendo assim precisa de investimentos e pesquisas para que se faça esse diagnóstico de maneira rápida, permitindo tratamento adequado e em tempo, quando ainda não estariam fechados os discos epifisários.

6. Referências

BEN-JONATHAN, N.; HNASKO, R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine reviews*, v. 22, n. 6, p. 724-763, 2001.

BHATTI SFM, De Vlieghe SP, Mol JA, Van Ham LML and Kooistra HS, Ghrelin-stimulation test in the diagnosis of canine pituitary dwarfism. pg. 24– 30, 2006.

EIGENMANN J.E. Diabetes mellitus in dogs and cats, Proceedings of the 6th Kal Kan Symposium, 51–58, 1982b.

FARDILHA, Margarida; SILVA, Odete, SILVA, Edgar, A importância do mecanismo de “splicing” alternativo para a identificação de novos alvos terapêuticos p. 39-47, Acta Urológica- Aveiro, Portugal 2008.

FELDMAN E.C., Nelson R.W.: Disorders of growth hormone. In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Eds Feldman E.C., Nelson R.W., Saunders, St. Louis, Missouri, 2004, pp. 45-84.

FELDMAN, E.C., NELSON R.W., REUSCH C.E., SCOTTt-MONCRIEFF J. & Behrend E.N. (Eds), Canine and Feline Endocrinology. 4th ed. 2015. pg. 37-56.

GARDNER DG, SHOBACK D. Greenspan’s basic & clinical endocrinology. 8th ed. New York: Mc Graw Hill Medical; 2007. p. 1010.

GUELHO D.; GOMES L.; PAIVA I.; CARRILHO F. Prolactina e metabolismo – uma perspetiva diferente de uma hormona multifuncional. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, v. 11, p. 268-276. 2016.

JERICÓ, Márcia, Tratado de Medicina Interna de cães e gatos, capítulo 183, página 4940 editora roca 2º vol 2014.

JERICÓ, Márcia et al. Tratado de medicina interna de cães e gatos - 1. ed. - Rio de Janeiro : Roca, 2015.

JOHNSON, K. A. E WATSON, A. D. J. Doenças Esqueléticas. In: Ettinger, S. J. e Feldman, E. C. Tratado de Medicina Interna de Pequenos Animais, 5 ed., Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, vol. 2, cap. 184. pg. 1999, 2004.

JÚNIOR, Adelino et al. A Grelina e sua contribuição para Obesidade e Diabetes Mellitus Tipo 2 - Revista Conhecimento Online -4 ed– Vol. 2 , 2012.

KOOISTRA, H. S. et al. Progestininduced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency. In: Domestic Animal Endocrinology. vol. 15, nº 2, pg. 93-102, 1998.

KOOISTRA, H. S. et al. Combined pituitary hormone deficiency in German shepherd dogs with dwarfism. In: Domestic Animal Endocrinology. vol. 19, pg. 177-190, 2000.

KOOISTRA, H. S. Growth hormone disorders in dogs. In: World Congress WSAVA/ FECAVA/ CSAVA, 2006.

KOOISTRA, H. S. Nanismo Hipofisário. In: Mooney, C. T. e Peterson, M. E. Manual de Endocrinologia Canina e Felina, 3 ed., São Paulo, Editora Rocca, 2009, cap. 17, pg. 217-223.

KOISTRA, Hans. Clinical Endocrinology of Dogs and Cats- 2a ed-Deutsche Nationalbibliografie, 2010.

- KOOISTRA, H. S. Acromegaly in dogs: clinical endocrinology of companion animals, Jacque Rand. (Ed.), John Wiley & Sons, 2013.
- LAPORTE, Samanta. NANISMO HIPOFISÁRIO CANINO: Revisão de literatura e relato de caso. UFMG. 2012.
- MARTINELLI Jr. et. al, Carlos. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. Arq Bras Endocrinol Metab 52. 2008.
- MEDLEAU, L. E HNILICA, K. A. Pituitary Dwarfism In: Small Animal Dermatology – A Color Atlas and Therapeutic Guide, 2 ed., Saunders, cap. 9, pag. 250-251 , 2006.
- MEIJ B.P., Kooistra H.S., Rijnberk A.: Hypothalamus-Pituitary System. In: A Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. Eds Rijnberk A., Kooistra H.S., Schlütersche, Hannover, 2010, pp. 13-54.
- MEIJ, B. P.; Kooistra, H. S.; Rijnberk, A. Endocrinologia clínica de cães e gatos 2. ed. São Paulo: Roca, 2013.
- MELMED, S. KLEINBERG, D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, 10th Ed., p.177-279, 2003.
- MOL J.A, VAN GARDEREN E, SELMAN PJ, WOLFSWINKEL J, RIJNBERK A, RUTTEMAN GR. Growth hormone mRNA in mammary gland tumors of dogs and cats. J Clin Invest. 1995.
- MOL, J. A., VAN LEEUWEN, I. L.-, van Garderen, E., & Rijnberk, A., Progesterin-induced Mammary Growth Hormone (GH) Production. Advances in Experimental Medicine and Biology, 71–76. VOL 480, 2002.
- MOONEY, Carmel, PETERSON, Mark, Manual de Endocrinologia em cães e gatos -British Small Animal Veterinary Association, Quarta Edição- p. 50-55, 2015.
- NELSON, Richard W.; COUTO, C, Guillermo. Medicina interna de pequenos animais.-4 ed- Rio de Janeiro: Elsevier, 2010
- RIJNBERK, A. Hipotalamus pituitary system. In: Rijnberk, A. Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, Kluwer, Dordrecht, The Netherlands, pg. 11-34, 1996.
- SAM, S.; FROHMAN, Lawrence A. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, v. 37, n. 1, p. 1-22, 2008.
- TIMMERMANS-SPRANG EPM, RAO NAS, MOL JA. Transactivation of a growth hormone (GH) promoter-luciferase construct in canine mammary cells. Domest Anim Endocrinol 2008.
- TREIER M, ROSENFOLD MG. The hypothalamic-pituitary axis: co-development of two organs. Curr Opin Cell Biol, 1996.

VAN. HAM L.M.L et al: Ghrelinstimulation test in the diagnosis of canine pituitary dwarfism. Res Vet Sci. 82:24-30, 2006.

VOORBIJ, AM, VAN, Steenbeek FG, VOS-LOOHUIS M, MARTENS EE, HANSON-Nilsson JM, van Oost BA, KOOISTRA HS, LEEDWATER PA. A contracted DNA repeat in LHX3 intron 5 is associated with aberrant splicing and pituitary dwarfism in German shepherd dogs. PLoS One. 2011.

VOORBIJ, Annemarie, KOOISTRA, Hans - Manual Endocrinologia em Cães e Gatos, parte 2, capítulo 4 - editora roca- 4º ed- 2015.