

Hipopituitarismo: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Sociedade Brasileira de Clínica Médica*

Elaboração Final: 26 de junho de 2006

Participantes: Portes ES, Maccagnan P, Vieira TCA, Ribeiro SR

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão de literatura e consensos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fornecer orientações sobre tratamento do hipopituitarismo.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A hipófise é uma glândula formada por vários tipos celulares, cujos produtos de secreção estimulam outras glândulas endócrinas periféricas a sintetizar e a secretar hormônios envolvidos em funções diversas, como crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor, maturação sexual, fertilidade, controle do gasto energético, regulação do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, manutenção do balanço hidroeletrolítico. A secreção hormonal hipofisária é regulada por hormônios hipotalâmicos e pelos hormônios produzidos pelas glândulas endócrinas periféricas¹(D).

A região anterior da hipófise, ou adenohipófise, de origem ectodérmica, produz o hormônio do crescimento (GH), as gonadotrofinas (LH e FSH), o hormônio estimulador da tireóide (TSH), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a prolactina (PRL). A região posterior, ou neurohipófise, de origem neural, produz o hormônio antidiurético (ADH) e a ocitocina¹(D).

A deficiência na produção ou na ação de qualquer um dos hormônios da adenohipófise é denominada hipopituitarismo. Quando ocorre deficiência de mais de um hormônio, denominamos panhipopituitarismo.

Causas de Hipopituitarismo ² (D):	
<p>Tumores Adenomas hipofisários Craniofaringeomas Meningeomas Gliomas Cordomas Pinealomas Metástases (câncer de pulmão, mama, etc)</p> <p>Outras lesões compressivas ou mecânicas Aneurismas da artéria carótida Cistos de hipófise ou hipotálamo Cirurgia prévia da região hipofisária Traumatismo crânio-encefálico Sela Vazia</p> <p>Necrose e/ou Infarto Síndrome de Sheehan Apoplexia hipofisária</p> <p>Auto-imunidade Hipofisite Linfocítica</p>	<p>Lesões infiltrativas Histiocitose X Sarcoidose Hemocromatose</p> <p>Infecções Meningoencefalites Tuberculose Sífilis Abscessos</p> <p>Genética Mutação do receptor GHRH Mutação isolada no gene do GH Mutação nos genes dos fatores de transcrição hipofisários (Pit1, Prop1, Rpx, Lhx3, Lhx4, etc)</p> <p>Outras Radioterapia Hipopituitarismo familiar Síndrome de Kallmann Idiopático</p>

Os sintomas do hipopituitarismo são variáveis e dependem de qual ou quais setores celulares foram acometidos, intensidade da deficiência hormonal, tempo desde o início desta afecção, e da idade do paciente. Uma história clínica detalhada, associada a exame clínico apropriado e a avaliação laboratorial e de imagem direcionadas, conduz ao diagnóstico e, provavelmente, à etiologia²(D).

O diagnóstico do hipopituitarismo deve ser estabelecido a fim de iniciar o tratamento clínico, pois os portadores de hipopituitarismo apre-

sentam maior mortalidade, quando comparados à população geral, principalmente quando não recebem reposição hormonal adequada³(B).

A deficiência de ADH, levando ao quadro clínico de *diabetes insipidus*, é menos freqüente que as deficiências de hormônios da hipófise anterior. Esta deficiência ocorre mais em tumores que acometem o hipotálamo e/ou a haste hipofisária, sendo rara nos adenomas hipofisários⁴(C).

Discutiremos, a seguir, o tratamento das deficiências hormonais de cada setor da

adenohipófise em ordem de prevalência, observando que elas podem ocorrer de forma isolada ou associada.

DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) é a deficiência adenohipofisária mais freqüente, nos portadores de doenças hipotálamo-hipofisárias. A prevalência de DGH, nestes pacientes, aumenta de acordo com o número de deficiências hormonais associadas. Está presente em 45% dos pacientes com única deficiência hormonal e em 100% dos pacientes com dois ou mais setores comprometidos⁵(D).

DGH EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Tratamento

- Medicação de escolha
Reposição hormonal com GH obtido por tecnologia do DNA recombinante.
- Dose
A dose de aplicação diária varia de 25 a 50 µg/kg/dia, sendo mais comumente empregada a dose de 35 µg/kg/dia, que equivale a 0,1U/kg/dia, por via subcutânea, à noite⁶(D).

O acompanhamento e o ajuste da dose nas crianças e adolescentes em reposição com GH são realizados a cada três meses, com base no peso corporal e na velocidade de crescimento. Normalmente, após a grande resposta terapêutica que ocorre no primeiro ano de tratamento, existe um declínio gradual da velocidade de crescimento anual nos anos subsequentes. Entretanto, esta permanece superior à velocidade de crescimento pré-tratamento. Para promoção do crescimento, o GH não deve ser suspenso até que o crescimento anual seja menor que 1 cm/ano⁶(D).

O uso conjunto de análogos de GnRH para bloquear a puberdade poderá ser realizado quando houver desenvolvimento de puberdade, no intuito de melhorar a expectativa da altura final⁷(B).

Efeitos colaterais, como hipertensão intracraniana, neoplasias, deslizamento da cabeça do fêmur, ginecomastia e edema, com as doses preconizadas de GH, são muito raros e reversíveis com a suspensão da medicação. Há evidência que o uso de GH aumenta a chance do desenvolvimento de diabetes mellitus quando existem outros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença^{8,9}(C).

DGH EM ADULTOS

Tratamento

A reposição hormonal é feita com GH recombinante, em pequenas doses, suficientes apenas para manter os níveis de IGF-1 na metade superior da faixa da normalidade. A dose inicial é de 150 a 300 µg/dia ou 0,45 a 0,9UI/dia e pode ser aumentada até uma dose aproximada de 1 mg ao dia (ou 3 UI/dia)⁵(D).

O resultado terapêutico pode ser mensurado pela melhora dos sintomas clínicos, melhora do perfil lipídico e aterogênico, assim como mudança da composição corporal¹⁰(A).

No adulto, os efeitos colaterais são mais intensos, mesmo com as doses menores; os principais são: edema, artralgias, mialgias e síndrome do túnel do carpo. Nos diabéticos, pode ocorrer piora do perfil glicêmico nos primeiros meses de tratamento¹¹(D).

Apesar de haver melhora na tolerância ao exercício por aumento da massa muscular, aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da resistência vascular periférica, associada à melhora do humor, da qualidade do sono e da disposição em geral, ainda não existem trabalhos conclusivos sobre a redução da morbidade e mortalidade em pacientes adultos com reposição de GH. A contra-indicação do uso de GH tanto em crianças como adultos seria: neoplasia em atividade, retinopatia diabética, hipertensão intracraniana e ICC descompensada^{5,6}(D).

DEFICIÊNCIA DOS HORMÔNIOS GONADOTRÓFICOS (LH E FSH)

A deficiência gonadotrófica, ou hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), pode ocorrer isoladamente ou associada a outras deficiências hormonais. Diversas mutações genéticas isoladas ou associadas estão entre as principais causas do HH^{12,13}(D).

TRATAMENTO

Sexo Masculino

O uso de testosterona e de seus derivados via intramuscular é a forma mais comum e de menor custo para a reposição androgênica em homens hipogonádicos¹⁴(D). Quando administrados, via oral ou sublingual, esses andrógenos apresentam baixa biodisponibilidade e grande inativação hepática, excetuando-se os andrógenos 17- α -alquilados, como a metiltestosterona, que são mais bem absorvidos, mas apresentam maior hepatotoxicidade¹⁵(C).

- Medicação de escolha: Ésteres de testosterona por via intramuscular.

A maior experiência no mundo é com o enantato¹⁶(D). No Brasil, onde ele não é en-

contrado em farmácias, as opções são: o cipionato de testosterona – 200 mg ou um combinado de vários ésteres de testosterona – propionato, fenilpropionato, isocaproato e decanoato – 250 mg.

- Dose

No adulto, utilizamos o propionato, fenilpropionato, isocaproato e decanoato 250 mg ou cipionato de testosterona 200 mg, em períodos que variam de 14 a 28 dias, de acordo com a sintomatologia do paciente. O pico sérico de testosterona ocorre após dois a cinco dias da aplicação e retorna ao nível basal aproximadamente em 14 dias¹⁴(D). Testosterona por via transdérmica, em adesivo (5 mg ao dia), ou em gel (50 a 100 mg/dia, contido em 5 a 10 g de gel a 1%), são outras formas adequadas de aplicação de testosterona, pois, além de manterem os níveis de testosterona mais estáveis, evitam a dor no local da aplicação intramuscular^{17,18}(B).

A via oral não está indicada para reposição de testosterona, devido o alto grau de hepatotoxicidade dos andrógenos por esta via¹⁵(C).

Os implantes de liberação prolongada proporcionam níveis mais estáveis de testosterona por até seis meses, porém apresentam maior número de complicações¹⁶(D). A reposição de testosterona, sobretudo em doses suprafisiológicas, pode causar retenção hídrica, ginecomastia, icterícia colestática, lesões hepáticas, acne, priapismo, comportamento agressivo, aumento do hematócrito e apnéia do sono. O uso da testosterona está contra-indicado em pacientes hipogonádicos portadores de carcinoma de próstata ou de

mama¹⁹(B)²⁰(D). A reposição de testosterona reverte o quadro de perda óssea observada em pacientes hipogonádicos²¹(B), e também reduz o colesterol total, assim como o LDL e HDL colesterol. A redução do colesterol é dose-dependente²²(B).

O paciente em uso de testosterona deve ter acompanhamento com urologista, para avaliação prostática. PSA > 4,0 ng/ml, ou elevação acima de 1,0 ng/ml em período menor que um ano, indica necessidade de biópsia prostática¹⁴(D). No paciente hipogonádico do sexo masculino, a reposição androgênica deverá iniciar-se quando a idade cronológica atingir aproximadamente 13 anos. A dose de reposição inicial é de 1/4 ou 1/3 da ampola (de qualquer um dos dois medicamentos acima indicados), ao mês, por seis meses. Nos três anos seguintes, aumentar gradualmente a dose, até a dose de uma ampola a cada duas a três semanas²³(D). Crianças com micropênis devido ao HH devem ser tratadas com testosterona na dose de 1/3 ampola ao mês, por três meses, em um ou dois ciclos, para aumento do tamanho do pênis²⁴(C).

Os pacientes com HH podem tornar-se férteis com o uso de bomba de liberação de GnRH, ou aplicações de gonadotrofina coriônica humana associada ao FSH. Este tratamento muito específico deve ser conduzido por profissional especializado neste tipo de terapêutica²⁵(D).

Sexo Feminino

A forma mais freqüente de reposição hormonal na mulher é a administração de estrogênio, associado a progestágeno por via oral.

Os estrogênios mais utilizados são²⁶(D):

- Estrogênios conjugados
 - Mistura de estrogênios obtida da urina de éguas prenhas, contendo estrona, equilina, α -dihidroequilina e estradiol;
 - Dose: 0,3 a 1,25 mg.
- Estradiol micronizado
 - A micronização melhora sua absorção;
 - Dose: 1,0 a 2,0 mg.
- Derivados de estradiol
 - Etilil e valerato de estradiol, desses, o etinil estradiol é o mais potente por sofrer menor conversão a estrona;
 - Dose: 0,01 a 0,02 mg para o etinil estradiol, e está em torno de 2,0 mg para o valerato de estradiol.

Após a absorção oral do estrógeno, a primeira passagem pelo fígado causa aumento de síntese de algumas proteínas responsáveis por efeitos indesejáveis na coagulação e pressão arterial, embora melhore o perfil lipídico. Além disso, a elevação nos níveis de proteína ligadora de esteróides sexuais (SHBG) diminui a quantidade de estrógeno circulando na forma livre e biologicamente ativa. Estes efeitos são menores com uso de derivados de estradiol em relação aos estrogênios conjugados. Em geral, essas doses determinam níveis séricos de estradiol entre 30 e 50 pg/mL, que correspondem aos níveis observados no início da fase folicular²⁶(D).

Alternativamente, a administração de estrogênios via transdérmica, seja por adesivos ou gel, propicia concentrações plasmáticas mais estáveis de estradiol, não apresenta primeira passagem pelo fígado, o que evita os efeitos indesejáveis na coagulação, na pressão arterial e nos níveis de SHBG, permitindo que uma maior fração de hormônio circulante esteja na forma biologicamente ativa, embora não favoreça o perfil lipídico²⁷(C). A aplicação de uma dose de 50 a 100 mg de etinil estradiol em adesivo, duas vezes por semana, ou de 1,5 g de gel contendo 1,5 mg de estradiol hemi-hidratado equivale à ingestão oral de 0,625 a 1,25 mg de estrogênio conjugado.

O tipo e a dose de estrogênio oral devem ser individualizados, buscando evitar efeitos colaterais, bem como atingir os objetivos da reposição, seja a feminização plena ou o controle sintomático do hipoestrogenismo.

A reposição cíclica de progesterona, associada à reposição estrogênica, evita a hiperplasia endometrial e induz a menstruação. Assim, além dos estrogênios nos primeiros 15 a 21 dias do ciclo, associam-se 2,5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona (MPA) ou derivado progestogênico sintético nos últimos 7 a 10 dias, com ou sem sobreposição temporária de estrogênio e progestágeno. Outras alternativas ao uso associado do MPA são a progesterona micronizada (100 a 200 mg diariamente) e os progestágenos tipo 19-nor [noretindrona (0,35 mg), gestodeno (0,75 mg) ou levonorgestrel (0,075 mg)], sendo a escolha individualizada de acordo com a tolerância do paciente. Se a paciente desejar não menstruar, o acetato de medroxiprogesterona pode ser usado de modo contínuo, na dose de 2,5 mg/dia²⁶(D).

Em pacientes do sexo feminino impúberes, com hipogonadismo, a reposição de estrógenos deve ser iniciada após a idade cronológica de 12 anos. Se a opção for por estrógenos conjugados, a dose inicial deve ser 0,3 mg, com aumento gradual da dose a cada seis meses, chegando a dose de 1,25 em dois a três anos. A reposição de progesterona deve ser iniciada após um período de um a dois anos de estimulação estrogênica, ou se ocorrer menstruação²³(D).

A reposição de esteróide sexual na mulher deverá ser precedida de exame ginecológico completo por ginecologista. É necessário que esta avaliação seja periódica, com exames complementares, principalmente a colposcopia com papanicolau, mamografia e ultra-sonografia.

Até os 50 anos de idade, a reposição de estrógenos deve ser mantida. Após esta idade, cada caso deve ser analisado individualmente, ponderando benefícios e riscos para sua manutenção.

DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO TIREOTRÓFICO (TSH)

A deficiência tireotrófica (ou hipotireoidismo central) é causada por redução da capacidade de produção de TSH pelos tireotrófos hipofisários (hipotireoidismo secundário) ou pela redução da secreção do hormônio regulador de tireotrofina (TRH) pelo hipotálamo (hipotireoidismo terciário). Normalmente, a deficiência tireotrófica está associada a deficiências de outros hormônios hipofisários²(D). Quando isolada, normalmente está associada a mutações na cadeia β do TSH ou no receptor do TRH²⁸(D).

TRATAMENTO

Medicação de Escolha

Levotiroxina por via oral, em jejum, uma vez ao dia.

Dose

A dose inicial de reposição deve ser de 50 a 100 µg ao dia. Ela será ajustada, se necessário, com incrementos de 25 µg ao dia, a cada seis a oito semanas, de acordo com as dosagens de T4 livre e de T3 livre. No idoso, principalmente quando existe suspeita de doença isquêmica do miocárdio, a dose inicial deve ser de no máximo 25 µg ao dia²⁹(D).

Pacientes adultos necessitam entre 1,0 a 1,7 µg de levotiroxina por kg de peso corporal. A dose no adulto jovem é mais próxima de 1,7 µg/kg/dia e, no idoso, de 1,0 µg/kg/dia³⁰(C)³¹(D).

Em crianças, a dose também é progressivamente menor, variando conforme a faixa etária:

- 0 a 3 meses: 10 a 15 µg/kg/dia
- 3 a 6 meses: 8 a 10 µg/kg/dia
- 6 a 12 meses: 6 a 8 µg/kg/dia
- 1 a 5 anos: 5 a 6 µg/kg/dia
- 5 a 12 anos: 4 a 5 µg/kg/dia

No primeiro ano de vida, a monitorização da dose de reposição de levotiroxina deve ser realizada com maior frequência, devido ao rápido crescimento da criança. O primeiro controle de T4 livre deve ser feito na segunda semana de tratamento, e o segundo, quatro semanas após o início do tratamento. Os controles evolutivos devem ser realizados a cada dois meses³²(D).

O ajuste da dose deve ser feito pelo nível de T4 livre, que deverá permanecer no limite

superior da normalidade, ou seja, acima da média do método de dosagem utilizado, e o nível de T3 livre, dentro da faixa normal³³(B)³⁴(D).

A dosagem do TSH não deve ser usada como parâmetro de monitorização da dose de reposição, como no hipotireoidismo primário, pois é facilmente suprimido, mesmo com doses insuficientes de levotiroxina. Portanto, a não supressão do TSH pode indicar reposição insuficiente de levotiroxina³⁵(B). No hipotireoidismo central, deve-se avaliar a integridade do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal antes de se iniciar o tratamento com levotiroxina. Caso haja deficiência adrenocorticotrófica, a reposição de glicocorticóides deve ser iniciada antes da reposição com levotiroxina, para se evitar uma crise de insuficiência adrenal aguda³²(D).

Quando existe hipotireoidismo, com necessidade de reposição de GH e/ou de estrógenos, os níveis circulantes dos hormônios tireoidianos devem ser avaliados com maior rigor, pois devido ao aumento da conversão periférica de T4 para T3, provocado pela reposição de GH, e pelo aumento da SHBG (proteína ligadora de esteróides sexuais), provocado pelo estrógeno, os níveis circulantes dos hormônios tireoidianos podem cair abaixo do nível normal, revelando um hipotireoidismo latente, que deve ser tratado³⁶⁻³⁸(B).

DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO (ACTH)

A deficiência de ACTH ocorre habitualmente associada a outras deficiências hormonais, embora possa ocorrer isoladamente por alteração no gene do hormônio liberador de ACTH (CRH)³⁹(C) ou após hipofisite autoimune^{40,41}(C).

Na hipótese, as células produtoras de ACTH estão entre as mais resistentes, sendo uma das últimas a terem sua função comprometida quando da presença de tumores, traumas (cirúrgicos ou não) e radioterapia nesta região. Entretanto, isto não impede que esta deficiência ocorra precocemente⁴²(C).

TRATAMENTO

Nos pacientes com hipocortisolismo sintomático, a reposição de glicocorticoide é sempre necessária. Nos assintomáticos, ela pode ocorrer apenas em situações de estresse. Todo paciente deficiente de ACTH, em reposição ou não de glicocorticoide, deve ser alertado sobre a necessidade de repor ou aumentar o glicocorticoide em situações de estresse. É importante incentivar o paciente a usar pulseiras, placas ou mesmo cartões indicando esta necessidade²⁵(D).

Medicação de Escolha

Acetato de hidrocortisona por via oral.

Dose

10 a 12 mg/m²/dia, o que corresponde a aproximadamente 20 mg/dia, divididas em três tomadas, sendo 50% pela manhã, 25% à tarde e 25% à noite. Alguns pacientes aceitam relativamente bem apenas duas doses, sendo 2/3 pela manhã e 1/3 à tarde⁴³(B).

Devido à disponibilidade desta medicação somente em farmácias de manipulação, e a dificuldade de aderência a mais que uma tomada diária, o que compromete e coloca em risco a vida do paciente, o uso de glicocorticóides com maior meia vida, como a prednisona, tem sido utilizado como alternativa. A dose recomendada varia de 1,25 a 7,5 mg ao dia, em dose única

pela manhã, com ajuste da dose baseado unicamente na sintomatologia do paciente. A dose a ser mantida é a menor dose com a qual o paciente permaneça sem sintomas de hipocortisolismo⁴⁴(D).

A dose de glicocorticoide deve ser individualizada, buscando a menor dose possível, para evitar possíveis efeitos adversos, como osteoporose, diabetes mellitus e hipertensão arterial⁴⁵(B). Pacientes em uso de barbitúricos, fenitoína e rifampicina requerem ajuste da dose de reposição de glicocorticoide devido ao aumento da metabolização do glicocorticoide⁴⁴(D).

Na Insuficiência Adrenal Aguda

Hidrocortisona 100 mg, via endovenosa ou intramuscular (somente se a via endovenosa não for possível), a cada 6 a 8 horas, até o restabelecimento das condições hemodinâmicas e melhora da sintomatologia clínica, com redução da dose para 50 mg a cada 6 a 8 horas, até que haja condições para administração do glicocorticoide por via oral. Reposição hidroeletrólítica com solução salina, associada, se necessário, a glicose 5% em caso de hipoglicemia. Quando houver condições de usar a via oral durante um quadro de estresse agudo, a dose diária de glicocorticoide deverá ser aumentada em até quatro vezes. Esta dose deve ser ajustada de acordo com a sintomatologia clínica, procurando retornar à dose de manutenção o mais rápido possível⁴⁴(D).

Ao contrário dos pacientes com insuficiência adrenal primária, os pacientes com insuficiência adrenal secundária, de origem hipofisária ou hipotalâmica, não necessitam de reposição de mineralocorticóides⁴⁶(D).

REFERÊNCIAS

1. Kacsoh B. The hypothalamohypophyseal system. In: Kacsoh B, ed. Endocrine physiology. New York:McGraw-Hill;2000. p.251-306.
2. Abboud CF. Anterior pituitary failure. In: Melmed S, ed. The pituitary. New York:Blackwell;2002. p.349-401.
3. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet 2001;357:425-31.
4. Wang LC, Cohen ME, Duffner PK. Etiologies of central diabetes insipidus in children. Pediatr Neurol 1994;11:273-7.
5. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:379-81.
6. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
7. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:569-73.
8. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. Department of Paediatrics. Lancet 2000;355:610-3.
9. Allen DB. Safety of human growth hormone therapy: current topics. J Pediatr 1996;128(5 Pt 2):S8-13.
10. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. N Engl J Med 1989;321:1797-803.
11. Bengtsson BA, Johannsson G, Shalet SM, Simpson H, Sonken PH. Treatment of growth hormone deficiency in adults. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:933-42.
12. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet 1998;18:147-9.
13. Kalantaridou SN, Chrousos GP. Clinical review 148: monogenic disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2481-94.

14. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
15. Westaby D, Ogle SJ, Paradinas FJ, Randell JB, Murray-Lyon IM. Liver damage from long-term methyltestosterone. *Lancet* 1977;2:262-3.
16. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients - 2002 update. *Endocr Pract* 2002;8:440-56.
17. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2670-7.
18. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2085-98.
19. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, Lee KA, Giblin EC, Pierson DJ, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol* 1985; 22:713-21.
20. Soe KL, Soe M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992;12:73-9.
21. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;782:2386-90.
22. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:261-9.
23. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia:Saunders;2003. p.709-69.
24. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr* 1999;134:579-83.
25. Abucham J, Vieira TCA, Barbosa ER, Ribeiro RS, Martins MRA. Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:492-508.
26. Peterson CM, Udoff LC. Primary and secondary hypogonadism in women. In: Meikle AW, ed. *Hormone replacement therapy*. 1st ed. New Jersey: Humana Press;1999. p.61-103.

27. Cisternino M, Nahoul K, Bozzola M, Grignani G, Perani G, Sampaolo P, et al. Transdermal estradiol substitution therapy for the induction of puberty in female hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 1991;14:481-8.
28. Collu R. Genetic aspects of central hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2000;23:125-34.
29. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ* 1996;313:539-44.
30. Rosenbaum RL, Barzel US. Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. *Ann Intern Med* 1982;96:53-5.
31. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995;273:808-12.
32. Foley TP. Hypothyroidism in infants and children. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott; 1996. p.779-91.
33. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150:1-8.
34. Rose SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:97-104.
35. Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, Olchovsky D. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in central hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:823-7.
36. Porretti S, Giavoli C, Ronchi C, Lombardi G, Zaccaria M, Valle D, et al. Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does L-T(4) therapy become mandatory? *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:2042-5.
37. Portes ES, Oliveira JH, MacCagnan P, Abucham J. Changes in serum thyroid hormones levels and their mechanisms during long-term growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient children. *Clin Endocrinol* 2000;53:183-9.
38. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743-9.
39. Kylo JH, Collins MM, Vetter KL, Cuttler L, Rosenfield RL, Donohoue PA. Linkage of congenital isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency to the corticotropin

- releasing hormone locus using simple sequence repeat polymorphisms. *Am J Med Genet* 1996;62:262-7.
40. Powrie JK, Powell M, Ayers AB, Lowy C, Sonksen PH. Lymphocytic adenohypophysitis: magnetic resonance imaging features of two new cases and a review of the literature. *Clin Endocrinol* 1995; 42:315-22.
41. Jensen MD, Handwerker BS, Scheithauer BW, Carpenter PC, Mirakian R, Banks PM. Lymphocytic hypophysitis with isolated corticotropin deficiency. *Ann Intern Med* 1986; 105:200-3.
42. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989;70:145-60.
43. Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1997;46:263-8.
44. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287:236-40.
45. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol* 1997;46:255-61.
46. Keeney DS, Waterman MR. Regulation of steroid hydroxylase gene expression: importance to physiology and disease. *Pharmacol Ther* 1993;58:301-17.