

IMAGIOLOGIA CRÂNIO-ENCEFÁLICA NAS CRIANÇAS COM BAIXA ESTATURA

LUÍSA BARROS, CRISTINA RIBEIRO, MARGARIDA BASTOS, DÍRCEA RODRIGUES,
CRISTINA MOURA, ELIZABETE GERALDES, MANUELA CARVALHEIRO,
SOUSA FERNANDES, M. M. ALMEIDA RUAS

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Departamento de Neuroradiologia. Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Objectivo: Analisar o tipo e frequência das alterações imagiológicas crânio-encefálicas em crianças com baixa estatura. **Doentes e métodos:** Estudámos 57 crianças com baixa estatura, 34 do sexo masculino e 23 do sexo feminino, idade média $10,10 \pm 3,8$ anos, todas com critérios auxológicos sugestivos de deficiência de hormona do crescimento (GH). Após estudo da função ante-hipofisária e determinação do cariótipo no sexo F, as crianças foram divididas em cinco grupos: - Deficiência de GH isolada (DGHI) (n=32), disfunção neuro-secretória (DNS) (n=8), deficiência hormonal hipofisária múltipla (DHHM) (n=6), síndrome de Turner (n=7) e baixa estatura idiopática (BEI) (n=4). Os métodos imagiológicos utilizados foram a TAC e/ou RMN crânio-encefálicas. **Resultados:** Do total de crianças estudadas a TAC/RMN foi anormal em 37 (64.9%). Relativamente aos grupos de diagnóstico a frequência de alterações imagiológicas crânio-encefálicas foi de 65,6% na DGHI, 62,5% na DNS, 100% na DHHM e de 57,1% e 25% na s. de Turner e BEI, respectivamente. A anomalia mais frequente foi a hipoplasia hipofisária, encontrada em 50% dos casos de DGHI, 37,5% na DNS e 33,3% na DHHM. Nenhum dos casos de s. de Turner ou BEI apresentava hipoplasia hipofisária. O aracnoidocelo intra-selar foi a segunda anomalia mais frequente, observado num total de 7 casos (3 na DGHI, 3 na DHHM e 1 na DNS). Das 25 crianças em que foi efectuada RMN, 8 apresentavam hipoplasia hipofisária e da haste e em 2 havia interrupção da haste com ectopia da neurohipófise. **Conclusões:** Estes resultados reforçam a necessidade do estudo imagiológico crânio-encefálico nas crianças com baixa estatura uma vez que para além de permitir a identificação de lesões tumorais, contribui para o diagnóstico da deficiência idiopática de GH dada a frequente associação com alterações imagiológicas CE, sobretudo com hipoplasia hipofisária.

SUMMARY

Cranial CT and NMR imaging in children of short stature

Objective: To analyse the type and frequency of cranial CT and NMR imaging anomalies in children of short stature. **Patients and Interventions:** We studied 57 children of short stature with a mean age (\pm SD) of $10,1 \pm 3,8$ years, 34 boys and 23 girls, all of them with auxometric criteria of GH deficiency. After studying the pituitary function and determination of cariotype in the girls, the children were classified in to five groups: -Isolated GHD (IGHD) (n=32), multiple pituitary hormone deficiency (MPHD) (n=6), neurosecretory dysfunction (NSD) (n=8), Turner syndrome (n=7) and idiopathic short stature (ISS) (n=4). The imaging methods used were cranial CT or NMR. **Results:** Of the 57 children studied the CT/NMR was abnormal in 37(64.9%) children. We found anomalies in 65.6% of IGHD patients, 62.5% of NSD patients, 100% of MPHD patients and 57.1% and 25% in the Turner s. patients and ISS patients respectively. The most frequent anomaly was hypoplastic pituitary found in 50% of IGHD patients, 37.5% of NSD patients and 33.3% of MPHD patients. None of the cases of Turner s. or ISS had hypoplastic pituitary. An empty sella was the second most frequent anomaly found in 7 patients (IGHD-3, MPHD-3, DNS-1). Of the 25 children in which NMR was performed, 8 had hypoplastic pituitary and stalk and 2 had interruption of the pituitary stalk and ectopic neurohypophysis. **Conclusion:** These results strengthen the necessity for CT/NMR imaging in children of short stature which, besides allowing identification of tumors, also permits the diagnosis of idiopathic GHD because of its frequent association with cranial imaging anomalies, mainly hypoplastic pituitary.

INTRODUÇÃO

A baixa estatura é motivo frequente de consulta em Endocrinologia pediátrica, exigindo uma avaliação clínica cuidadosa e o recurso a exames complementares de diagnóstico sempre que se suspeita de uma causa patológica para a referida anomalia do crescimento.

Os exames imagiológicos crânio-encefálicos, a TAC e mais recentemente a RMN, têm vindo a contribuir de uma forma importante para o diagnóstico etiológico da baixa estatura. Nomeadamente, quando está em causa um tumor selar ou suprasselar, só o recurso a TAC e/ou RMN permite fazer o diagnóstico de certeza.

A deficiência de GH, idiopática na maioria dos casos, é uma entidade de diagnóstico nem sempre fácil devido, sobretudo, à pouca reprodutibilidade dos vários testes de avaliação da secreção de GH¹. A imagiologia crânio-encefálica parece vir dar uma achega ao diagnóstico já que algumas anomalias hipotálamo-hipofisárias têm vindo a ser encontradas em elevada percentagem nesta situação. Assim, em múltiplas séries foi encontrada hipoplasia hipofisária em grande parte dos casos estudados²⁻⁵. Outras anomalias tais como ectopia do lobo posterior e adelgaçamento ou mesmo interrupção da haste pituitária têm sido, após o aparecimento da RMN, descritas frequentemente⁶⁻¹¹.

Pretendeu-se com o presente trabalho analisar o tipo e frequência das alterações imagiológicas crânio-encefálicas num grupo de crianças estudadas por baixa estatura no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos HUC.

DOENTES E MÉTODOS

Entre 1985 e 1993 foi realizado estudo imagiológico crânio-encefálico em 57 das crianças avaliadas no Serviço por baixa estatura, 34 do sexo masculino e 23 do sexo feminino. A idade média das crianças era, no total, de 10A e 10m ± 3A e 8m, sendo de 10A e 9m ± 3A e 1m para as crianças do sexo masculino e de 11A e 5m ± 3A e 10m para as restantes crianças do sexo feminino.

Todas as crianças em causa apresentavam critérios auxológicos sugestivos de deficiência de GH¹²:

– Estatura inferior ao percentil 3, relativo às crianças da mesma idade e do mesmo sexo.

– Velocidade de crescimento inferior ou igual a 4 cm/ano.
– Idade óssea inferior à idade cronológica.

A avaliação da secreção de GH foi realizada através do perfil de secreção de GH nas 24h (prova fisiológica) e, em cada caso, um mínimo de duas provas farmacológicas.

Procedeu-se ainda ao estudo dinâmico das restantes linhas hipofisárias através das provas TRH, LHRH, CRH e/ou p. do tetracosactideo.

Em todas as crianças do sexo feminino foi realizado um estudo do cariótipo no sangue periférico.

As crianças foram divididas em cinco grupos de diagnóstico (*quadro 1*) de acordo com os seguintes critérios:

Quadro 1 – Classificação das crianças com baixa estatura

Classe	Nº de casos		Total
	Sexo M	Sexo F	
DGHI	25	7	32
DNS	4	4	8
DHHM	3	3	6
S. de Turner	-	7	7
BEI	2	2	4
Total	34	23	57

* Deficiência de GH isolada (DGHI) - pico de GH < 10ng/ml em pelo menos duas provas farmacológicas; estudo das restantes linhas hipofisárias com resultados normais.

* Disfunção neuro-secretória (DNS) - resposta normal às provas farmacológicas e perfil de secreção de GH anormal.

* Deficiência hormonal hipofisária múltipla (DHHM) - deficiência de uma ou mais linhas hipofisárias para além da DGH.

* Síndrome de Turner

* Baixa estatura idiopática - resposta normal a todas as provas efectuadas.

Quadro 2 – Incidência de anomalias à TAC/RMN

Grupo	Nº de doentes (%)					Total
	Normal	Hipoplasia hipofisária	Aracnoidocelo intr-selar	Craniofaringeoma	Outras alterações	
DGHI	11 (34,3)	16* (50)	3 (9,3)	-	2 (6,3)	32 (56,1)
DNS	3 (37,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	-	1 (12,5)	8 (14)
DHHM	-	2* (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	-	6 (10,5)
S. de Turner	3 (42,9)	-	-	-	4 (57,1)	7 (12,3)
BEI	3 (75)	-	-	-	1 (25)	4 (7)
Total	20 (35,1)	21 (36,8)	6 (10,5)	2 (3,5)	8 (14)	57 (100)

* Um dos casos com hipoplasia hipofisária + aracnoidocelo intra-selar

Os métodos imagiológicos utilizados foram a TAC e/ou RMN, a última só possível a partir de 1990 e desde aí efectuada em 25 casos.

RESULTADOS

Os resultados obtidos estão, de uma forma global, sumariados no *quadro 2*.

Do total das crianças estudadas (n=57), a TAC/RMN CE foi anormal em 37 (64,9%).

Nas crianças com deficiência isolada de GH (n=32) verificaram-se alterações à imagiologia crânio-encefálica em 65,6% dos casos sendo a anomalia mais frequente a hipoplasia hipofisária (50%) seguida pelo aracnoidocelo intra-selar (9,3%). Num caso relatou-se a existência de microadenoma hipofisário e noutra havia dilatação do 4º ventrículo.

De entre as crianças incluídas no grupo de disfunção neuro-secretória (n=8), 62,5% apresentavam TAC/RMN anormal. A anomalia mais frequente foi também a hipoplasia hipofisária (37,5%). Num caso detectou-se aracnoidocelo intra-selar e noutra havia referência a sela turca pequena tendo a hipófise dimensões normais.

Todas as crianças com deficiência hormonal hipofisária múltipla (n=6) apresentavam anomalias à imagiologia crânio-encefálica. Em dois casos foi diagnosticado craniofaringeoma, em outros dois detectou-se aracnoidocelo intra-selar e nos restantes 2 casos foi relatada hipoplasia hipofisária (um deles em associação com pequeno aracnoidocelo intra-selar).

Das 7 meninas com s. de Turner, foram encontradas alterações em 4. Numa havia atrofia cerebral e cerebelosa bilateral e noutra microadenoma hipofisário. Nos outros dois casos apenas foi notada uma sela turca de reduzidas dimensões sendo a hipófise normal.

Das crianças em que se concluiu por baixa estatura idiopática (n=4), a imagiologia CE foi anormal em apenas uma - sela pequena com hipófise normal.

Tal como acima referido, apenas foi possível efectuar RMN em 25 casos. Destes, 10 apresentavam hipoplasia hipofisária- 7 pertencentes ao grupo DGHI, 2 com DNS e 1 com DHHM. Associadamente à hipoplasia hipofisária, à data da primeira leitura dos exames, relatou-se adelgaçamento da haste em apenas 1 caso.

Foi então efectuada uma revisão das películas de RMN dos 10 casos tendo-se concluído, para além da já notada hipoplasia hipofisária, pela existência de adelgaçamento da haste mais ou menos pronunciado em 8 (*fig 1*). Nos restantes 2 casos havia interrupção da haste com ectopia da neuro-hipófise.

Um dos últimos 2 casos tratava-se de um rapaz de 9 anos com DHHM que apresentava marcado atraso estado-ponderal. Para além da hipófise ser de muito pequenas dimensões, havia secção da haste e o lobo posterior situava-se junto aos corpos mamilares (*fig. 2*). O outro caso era um rapaz com DGHI em que havia também secção da haste, visualizando-se a sua metade superior, na extremidade da qual se situava a neuro-hipófise (*fig. 3*).

DISCUSSÃO CONCLUSÕES

No grupo de crianças estudadas por baixa estatura foram encontradas anomalias à imagiologia crânio-encefálica na maioria dos casos (64,9%).

As crianças em que se comprovou a existência de alterações da secreção de GH, incluídas nos grupos DGHI, DNS e DHHM apresentaram, relativamente aos restantes (S. de Turner e BEI), uma percentagem superior de anomalias imagiológicas crânio-encefálicas (65%, 62,5% e 100% vs 57% e 25% respectivamente).

Até à data actual, a deficiência de GH é considerada como idiopática na grande maioria dos casos. Também na nossa série, apenas em duas crianças com DHHM se

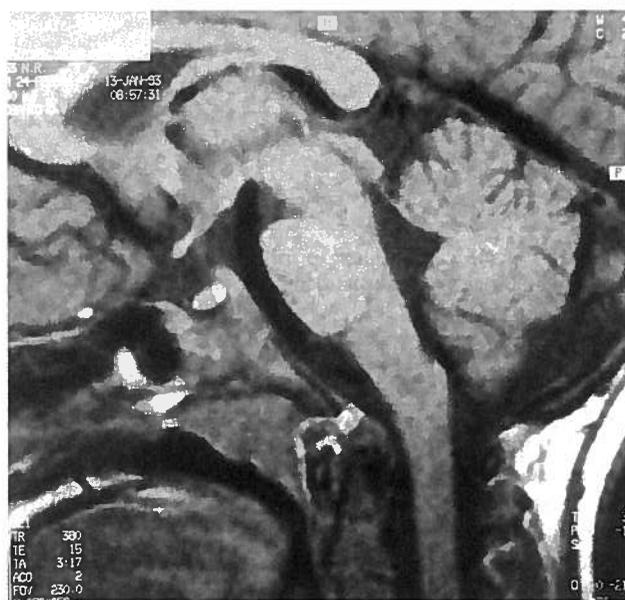


Fig. 1 – Imagens ponderadas em T1 (planos sagital e coronal) de RMN efectuada numa criança de 8 anos com DGHI. Em A é visível a hipófise posterior traduzida pelo característico hipersinal e localizada na sua normal posição intrasselar. Em B é notório o adelgaçamento da haste pituitária sem interrupção da mesma.

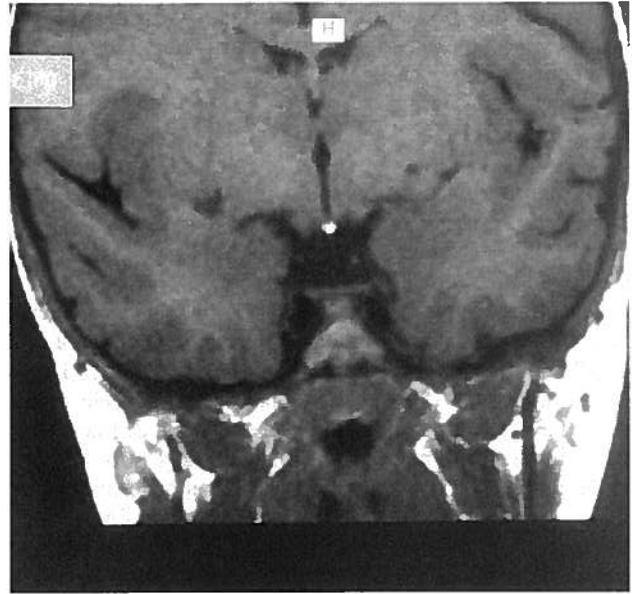


Fig 2 – Imagens ponderadas em T1 de RMN efectuada num rapaz de 9 anos com DHHM. Para além de marcada hipoplasia hipofisária, não se visualiza a haste e a neurohipófise tem posição anómala a nível dos corpos mamilares.

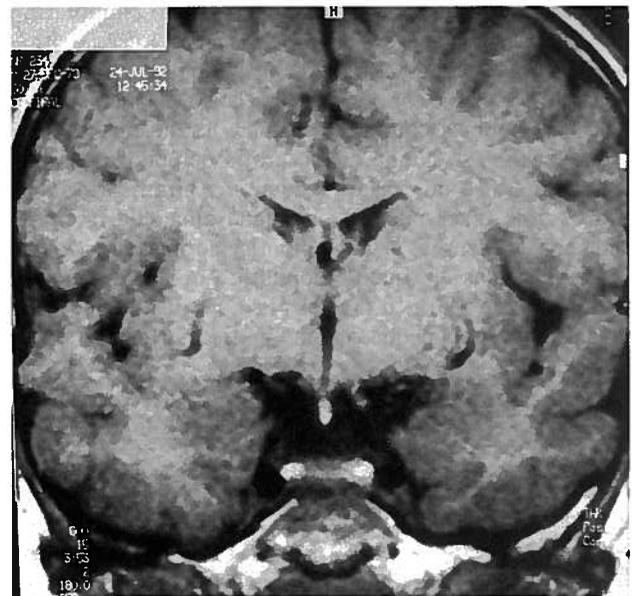


Fig 3 – Estudo imagiológico (RMN) de um doente de 13 anos com DGHI. Neste caso a haste pituitária está interrompida a aproximadamente meia altura e na sua extremidade inferior nota-se uma imagem hiperintensa correspondente à neurohipófise.

detectou uma causa inequívoca para o hipopituitarismo (craniofaringeoma). No entanto, a grande percentagem de alterações imagiológicas CE que encontramos terá necessariamente algum significado etiopatogénico.

O aracnoidocelo intra-selar é considerado por alguns autores como uma causa congénita, orgânica, de deficiência de GH¹⁵. Na nossa série foi detectado em 8 das 57 crianças estudadas, todas elas de facto com alterações da secreção de GH (4 com DGHI, 3 com DHHM e 1 com DNS). Estes dados estão de acordo com outros trabalhos publicados^{13,14} reforçando assim a noção de que o arac-

noidocelo intra-selar parece ter maior significado patológico na criança do que no adulto.

A hipoplasia hipofisária, tal como tem sido amplamente descrito²⁻⁵, encontrou-se numa elevada percentagem dos doentes com deficiência de GH (50% na deficiência isolada, 33.3% na DHHM e 37.5% na DNS) enquanto que nenhum dos casos em que se diagnosticou s. de Turner ou BEI apresentava redução das dimensões da hipófise. Parece portanto poder concluir-se que a existência de hipoplasia hipofisária em crianças com atraso de crescimento é um dado francamente a favor do

diagnóstico de deficiência de GH.

A existência de hipoplasia hipofisária em algumas crianças de baixa estatura com velocidade de crescimento anormal e testes farmacológicos normais – disfunção neuro-secretória – já anteriormente tinha sido descrita^{2,5}.

Desde o aparecimento da RMN, método que permite melhor visualização da haste pituitária e a identificação do lobo posterior da hipófise através do seu característico hipersinal em T1^{10,16}, muitos autores têm descrito elevada percentagem de alterações dessas estruturas em associação com hipoplasia hipofisária na deficiência de GH.

Na nossa série apenas foi possível realizar RMN em 25 casos pelo que não podemos a esse respeito tirar conclusões gerais. Interessante foi notar que a revisão dos exames levou a que se valorizassem aspectos anteriormente não relatados.

Na maioria dos trabalhos recentes, as crianças com deficiência idiopática de GH são separadas, em termos imagiológicos, em 2 grupos: I-Integridade da haste pituitária com ou sem hipoplasia hipofisária e II-Interrupção da haste pituitária com ectopia da neurohipófise. O segundo grupo parece associar-se com maior frequência de DHHM, maior gravidade da deficiência de GH e ainda com hipófises de menores dimensões^{5,7,8}. Dos nossos dois casos em que se observou interrupção da haste, um correspondia a essas características.

Alguns autores têm sugerido que o diagnóstico de deficiência permanente de GH deve ser questionado nos casos em que a imagiologia CE é completamente normal⁷. Mais estudos são necessários para avaliar esta hipótese comportando a reavaliação hormonal dessas crianças, nomeadamente após a puberdade.

Em conclusão, os nossos resultados reforçam a importância do estudo imagiológico nas crianças de baixa estatura pelo seu contributo importante para o diagnóstico da deficiência de GH. Dada a incapacidade da TAC em revelar anomalias da haste e do lobo posterior, a RMN deve ser, sempre que possível, o método escolhido.

BIBLIOGRAFIA

- SCHONBERG D: Diagnosis of growth hormone deficiencies. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1992; 6(3): 527-46
- STANHOPE R, HINDMARSH P, KENDALL B, BROOK CGD: High resolution CT scanning of the pituitary gland in growth disorders. *Acta Paediatr Scand* 1987; 75: 779-786.
- INOUE Y, NEMOTO Y, FUJITA K, AOKI H, TAKEMOTO K, ODA J, ONOMAYA Y: Pituitary dwarfism: CT evaluation of the pituitary gland. *Radiology* 1986; 159: 171-173
- MARWAHA R, MENOM PSN, JENA A, PANT C, SETHI AK, SAPRA ML: Hypothalamo-pituitary axis by magnetic resonance imaging in isolated growth hormone deficiency patients born by normal delivery. *JCE & M* 1992, 74.3: 654-659
- HUOT C, DUBE J, DUCHARME JR, COLLU R: Reduced pituitary volume in children with short stature: clinical and radiological correlates. *Horm Res* 1989; 32(4): 113-8
- SCOTTI G, TRIULZI F, PIERALLI S, LIPARI S, SCOMAZZONI F, LOSA M: Modern imaging techniques in GH secretory disorders. *Journal of pediatric endocrinology* 1993; 6.3-4: 345-356
- ARGYROPOULOU M, PERIGNON F, BRAUNER R, BRUNELLE F: Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *The Journal of Pediatrics* 1992, 120.6: 886-891
- RAPPAPORT R: Contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of pituitary diseases. In A. Prader e R. Rappaport (ed): *Clinical issues in growth disorders- evaluation, diagnosis and therapy*, Freund Publishing House Lda. 1994: 153-162
- VANNELLI S, AVATANEO T, BENSO L, POTENZONI F, CIRILLO S, MOSTERT M, BONA G: Magnetic resonance and the diagnosis of short stature of hypothalamic-hypophyseal origin. *Acta Paediatr* 1993; 82(2): 155-61
- ROOT AW: Editorial: Magnetic resonance imaging in hypopituitarism. *JCE & M* 1991; 72(1): 10-11
- SCOTTI G, TRIULZI F, CHIUMELLO G, DINATALE B: New imaging techniques in endocrinology. Magnetic resonance of the pituitary gland and sella turcica. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1989: 5-14
- STEYNE DM: Growth. In Francis S. Greenspan (ed): *Basic and clinical endocrinology*, 3rd Ed., Appleton & Lange 1991: 147-76
- SHULMAN DI, MARTINEZ CR, BERCU BB, ROOT AW: Hypothalamic-pituitary dysfunction in primary empty sella syndrome in childhood. *The Journal of Pediatrics* 1986, 108.4: 540-544
- RADFAR N, RAJI M, DASTER KJ, DRASH A: Hypopituitarism in children with "primary empty sella syndrome (PESS)", *Pediatr Res* 1985; 19: 191A.
- KIGS aetiology classification list
- MAGHNIE M, TRIULZI F, LARIZZA D, SCOTTI G, BELUFFI G, CECHINI A, SEVERI F: Hypothalamic- pituitary dwarfism: comparison between MR imaging and CT findings. *Pediatr Radiol* 1990, 20: 229-235.