GLAUCIMAR MARTINS MICHETTI BASÁGLIA

**Papel da leptina no crescimento sem GH
de crianças e adolescentes portadores
de craniofaringioma**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de Concentração: Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Nuvarte Setian

**SÃO PAULO
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Baságlia, Glaucimar Martins Michetti

Papel da leptina no crescimento sem GH de crianças e adolescentes portadores de craniofaringioma / Glaucimar Martins Michetti Baságlia. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Pediatria .

Área de concentração: Pediatria.

Orientadora: Nuvarte Setian

Descritores: 1.Craniofaringioma 2.Leptina 3.Crescimento 4.Hormônio do crescimento humano/deficiência 5.Hipopituitarismo 6.Criança 7.Adolescente

USP/FM/SBD-233/07

Dedicatórias

Dedico este trabalho a todos aqueles que permitiram, de alguma forma, que eu dedicasse tempo para alcançar esta etapa acadêmica:

À minha mãe, Therezhinha,
que muito me ensinou e continua a ensinar e com quem eu aprendi especialmente, que a vida deve ser festejada até o fim e que não devemos desistir nunca, antes de cumprir o que acordamos com nós mesmos.

Ao meu pai Flávio,
Que me ensinou o valor do trabalho, do compromisso para com o outro e da honestidade.

Aos meus irmãos, Sheila, Flávia e Mauro,
Que são os outros 3 pilares.

Aos meus queridos sobrinho, que todos os dias me fazem renovar o compromisso com a família.

Aos meus sogros, Rita e Eduardo, por me receberem como filha.

Ao meu querido e amado Fábio,
Que me ensinou a compreender, a tolerar, a cooperar, a esperar. Que me incentivou e permitiu seguir em frente, apesar de tudo o que nos foi furtado em pró da conclusão desta etapa.

Ao meu filho, que chegará em breve e a quem eu dedico esta Dissertação e ofereço tudo o que aprendi e puder ensinar.

Agradecimentos

Aos meus queridos pacientes, que me motivaram e me permitiram desenvolver este estudo e a quem eu devo boa parte do que eu sei.

À professora Nuvarte Setian, pela oportunidade de compartilhar da sua experiência científica e especialmente pela disponibilidade de orientar este trabalho.

Ao Professor Durval Damiani, que sempre foi um modelo para mim.

À todos os colegas da Unidade de Endocrinologia Pediatria, por todo o aprendizado, vivências e experiências trocadas durante estes últimos anos.

Aos queridos amigos da Neuroendocrinologia da Unidade de Neurocirurgia Funcional do HCFMUSP, que me acolheram e que muito me ensinaram tanto do ponto de vista técnico como humano.

Ao professo Leone, que pacientemente nos ajudou com o tratamento estatístico desta dissertação.

Ao apoio dos colegas da Biblioteca, do SAME e da Secretaria do ICR e dos Laboratórios de Bioquímica e de Hormônios do HCFMUSP.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), cujo auxílio (04/10117-8) permitiu a realização deste projeto

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de siglas

Lista de símbolos

Listas de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	12
3. MÉTODOS.....	14
3.1 Critérios de inclusão	15
3.2 Critérios de exclusão	16
4. RESULTADOS.....	23
5. DISCUSSÃO.....	53
6. CONCLUSÕES.....	70
7. ANEXOS.....	72
8. REFERÊNCIAS	79

LISTA DE ABREVIATURAS

et al.	e colaboradores
--------	-----------------

LISTA DE SIGLAS

ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
CDC	central disease control
CF	craniofaringioma
CI	intervalo de confiança
CRF	hormônio de liberação da corticotrofina
CV	cardiovascular
DGH	deficiência de hormônio de crescimento
DI	<i>diabetes insipidus</i>
DNA	ácido desoxiribonucleico
DP	desvio-padrão
EP	erro-padrão
FSH	hormônio folículoestimulante
GHBP	proteína de ligação do hormônio de crescimento
GH	somatotrofina
GLP-1	<i>glucagon-like peptide-1</i>
GnRH	hormônio liberador da gonadotrofina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	lipoproteína de alta densidade
hGH	hormônio de crescimento humano
HOMA-IR	<i>homeostasis model assessment insulin reistence</i>

I-DBSM	I Diretriz Brasileira de Prevenção e Tratamento da Síndrome Metabólica
IGF-I	fator de crescimento insulina-símile 1
IGF-II	fator de crescimento insulina-símile 2
IGFBP-3	proteína de ligação do fator de crescimento insulina-símile
IGFs	fatores de crescimento insulina-símile
IMC	índice de massa corpórea
IHC	hipertensão intracraniana
ITT	teste de tolerância à insulina
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LH	hormônio luteinizante
M	média aritmética
MCH	<i>melanin-concentrate hormone</i>
MSH	hormônio estimulador do melanócito
M-4-R	receptor do hormônio estimulador do melanócito
n	número de pacientes
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
NPY	Neuropeptídeo Y
NVM	núcleo ventromedial do hipotálamo
P	percentil
PRL	prolactina
QTP	quimioterapia
RIA	radioimunoensaio

RTP	radioterapia
TG	triglicérides
TRH	hormônio liberador da tireotrofina
TSH	hormônio tireoestimulante
T4	tetraiodotironina
T4 livre	tetraiodotironina livre
VC	velocidade de crescimento
USP	Universidade de São Paulo
VLDL	lipoproteína de baixíssima densidade
Z-VC	Z-escore da velocidade de crescimento
Z-IMC	Z-escore do índice de massa corpórea
Δt	intervalo de tempo

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	graus Celsius
cm	centímetros
g	gramas
kDA	kilodaltons
l	litro
mg/dL	miligramas por decilitro
mm	milímetros
mMol	milimol
μU/mL	microunidades por mililitro
ng/mL	nanogramas por mililitro
UI/L	unidades internacionais por litro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tempo em meses entre a primeira cirurgia e a coleta de exames ..	29
Figura 2: Intervalo de tempo em meses entre o início da terapia com hGH e a coleta de exames.....	29
Figura 3: Déficits hormonais pós-cirúrgicos dos pacientes com CF	30
Figura 4: Comparação do Z-VC no primeiro e segundo anos dos grupos 1 e 2.....	39
Figura 5: Evolução do Z-IMC em relação ao tempo dos grupos 1 e 2	40
Figura 6: Medianas de Z-IMC final dos grupos tratados e não-tratados	41
Figura 7: a) Correlação entre Z-IMC 1 e Z-VC 1; b) Correlação entre Z-IMC 2 e Z-VC 2	42
Figura 8: Comparação das medianas dos valores de leptina dos grupos 1 e 2.....	43
Figura 9: Correlação entre a leptina e o Z-IMC final dos portadores de craniofaringioma	44
Figura 10: Correlação entre o Z-escore da velocidade de crescimento do primeiro (VC1) e do segundo anos (VC2) com a leptina nos pacientes do grupo 2.....	45
Figura 11: Comparação das medianas dos valores de insulina dos grupos 1 e 2	46
Figura 12: Correlação entre a insulinemia e o Z-IMC final dos grupos 1 e 2 ...	47
Figura 13: Correlação entre a insulina e o Z-VC 1 e Z-VC 2 do grupo 2.....	47

Figura 14: Correlação entre o índice de HOMA e o Z-VC dos pacientes do grupo não-tratado.....	48
Figura 15: Correlação entre os valores de IGF-I do grupo 2, com o Z-escore da velocidade de crescimento no primeiro e segundo anos após a primeira cirurgia.....	49
Figura 16: Correlação entre a leptina e o IGF-I dos pacientes do grupo 2...	50
Figura 17: Comparação entre as medianas do colesterol total e o HDL dos grupos 1 e 2	51
Figura 18: Correlação entre medianas de LDL dos grupos 1 e 2.....	52
Figura 19: Correlação entre medianas de triglicérides dos grupos 1 e 2	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Período utilizado para o cálculo do Z-IMC zero,1,2 e final.....	19
Tabela 2:	Valores estatísticos referentes à leptina dos pacientes impúberes do grupo controle	20
Tabela 3:	Médias da leptina dos grupos tratado, não-tratado e controle ...	21
Tabela 4:	Características gerais dos pacientes portadores de CF no momento da coleta dos exames laboratoriais.....	24
Tabela 5:	Número de procedimentos realizados por paciente.....	26
Tabela 6:	Idade cronológica em anos, sinais e sintomas dos pacientes ao diagnóstico do Craniofaringioma.....	27
Tabela 7:	Reposição hormonal dos pacientes no momento da coleta dos exames	31
Tabela 8:	Valores hormonais basais plasmáticos dos pacientes tratados e não-tratados.....	32
Tabela 9:	Valores de glicemia, colesterol, lipoproteínas, triglicérides, insulinemia e índice HOMA dos pacientes tratados e não- tratados	35
Tabela 10:	Colesterol, lipoproteínas e triglicerídeos dos portadores de CF dos grupos Tratados e Não-tratados X Valores no percentil 95 do colesterol, LDL e triglicerídeos e no percentil 10 do HDL correspondentes ao sexo e idade dos pacientes estudados	36
Tabela 11:	Valores médios do lipidograma dos pacientes tratados e não- tratados	37
Tabela 12:	Z-escore da Velocidade de Crescimento (Z-VC) do primeiro e do segundo anos após a primeira cirurgia	38
Tabela 13:	Resultados estatísticos da figura 4	41

RESUMO

Baságlia GMM. *Papel da leptina no crescimento sem GH de crianças e adolescentes portadores de craniofaringioma* [dissertação]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 86p.

O craniofaringioma (CF) é o tumor das regiões selar e supra-selar mais comum na infância, que cursa com deficiências hipofisárias, principalmente do hormônio de crescimento (GH). As crianças afetadas apresentam redução da velocidade de crescimento (VC) e baixa estatura, mas após a ressecção do tumor, há relatos de pacientes com crescimento normal ou até aumentado mesmo deficientes em GH (DGH). Os mecanismos deste evento não são claros, mas há associações com o ganho de peso. Recentemente foram descritas relações diretas entre a leptina, o GH e o índice de massa corpórea (IMC). Com os objetivos de estabelecer correlações entre a leptina e a velocidade de crescimento (VC) e com o IMC, de correlacionar a leptina e o IGF-I com GH, e de verificar se o GH exógeno modifica o perfil de leptina nos portadores de CF e DGH, foram estudados 15 pacientes portadores de CF, sendo sete meninos e oito meninas, menores de 18 anos, deficientes em GH e impúberes. Os pacientes foram divididos em dois grupos (1 e 2) quanto à reposição com GH em tratados e não-tratados, respectivamente, e foram avaliados quanto a VC, IMC, leptinemia, insulinemia, lipidograma e IGF-I nos dois primeiros anos após a primeira cirurgia. Foi estabelecida correlação entre o IMC e a leptinemia e, para os pacientes do grupo 2, foram estabelecidas correlações entre a VC e o IGF-I, a insulinemia, o índice HOMA e a leptinemia. Após a primeira neurocirurgia, 13 pacientes cursaram com hipocortisolismo, 11 com *diabetes insipidus* definitivo, 12 com hipotireoidismo e todos com deficiência de GH. As medianas dos valores de Z-escore das velocidades de crescimento (Z-VC) no primeiro e segundo anos, respectivamente, foram: no grupo 1, 0,61 e -1,86; e no grupo 2, 0,85 e 0,94. Os valores do Z-IMC final do grupo 1 variaram de -0,24 a 2,74, e no grupo 2, de -0,12 a 2,88. Não houve correlação entre o Z-IMC e o Z-VC. Os pacientes apresentaram hiperleptinemia (MZ-leptina = 10,58 e DP = 14,08), com correlação positiva entre os valores de leptina e o Z-IMC final ($P = 0,0095$). Não houve correlação entre os valores da leptina e o Z-VC. A correlação entre a insulina e o Z-IMC foi significativa apenas no grupo 1 ($P = 0,001$). A insulina não se correlacionou com a VC no grupo 2. A correlação entre o IGF-I e a VC foi positiva apenas no primeiro ano ($P = 0,007$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a leptina e o IGF-I, nos pacientes do grupo 2. Concluímos que houve correlação positiva entre os valores de leptina e o IMC nos pacientes portadores de CF e DGH; não houve correlação entre a leptina e a VC; não houve correlação positiva entre o IGF I e a leptina dos pacientes com CF e DGH não-tratados com hGH e não houve diferença estatística dos valores de leptina entre os grupos tratados e não-tratados.

SUMMARY

Baságia GMM. *Leptin role in the metabolism of children and adolescents with craniopharyngioma* [dissertation]. Sao Paulo; "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 86p.

Craniopharyngioma (CF) is a tumor of the sellar and suprasellar regions, more commonly found in children, its course being associated with hypophyseal hormones deficiency, especially growth hormone (GHD). Affected children have reduced growth rates (GR) and short stature. However, after tumor resection, patients have been reported to exhibit normal or increased growth rates, even in the presence of GH deficiency. The underlying mechanisms to this phenomenon are not clear, yet they are known to be associated with weight gain. Recently, a direct relation between leptin, GH and the body mass index (BMI) has been reported. With the objective of establishing correlations between leptin, growth rate (GR) and BMI; correlate leptin and IGF-I with GH, and verify if exogenous GH modifies the leptin profile in patients with CF and GHD, 15 GH-deficient and impuberal patients with CF, 7 boys and 8 girls, under the age of 18, were studied. According to the use of GH replacement therapy, patients were divided into 2 groups (1 and 2), respectively treated and non treated, and were evaluated for GR and BMI, leptinemia, insulinemia, lipidogram and IGF-I during the first 2 years after the first surgery. Correlation was established between BMI and leptinemia and, for the patients in group 2, correlations were established between GR and IGF-I, insulinemia, the HOMA index and leptinemia. After the first neurosurgery, 13 patients evolved with hypocortisolism, 11 with established *diabetes insipidus*, 12 with hypothyroidism and all patients were GH-deficient. Mean growth rate Z-score values (Z-GR) in the 1st and 2nd year, respectively, were: group 1: 0.61 and 1.86 and group 2: 0.85 and 0.94. Final Z-BMI values ranged from -0.24 to 2.74 for group 1 and from -0.12 to 2.88 for group 2. There was no correlation between Z-BMI and Z-GR. The patients showed hyperleptinemia (MZ-leptin = 10.58; SD = 14.08), with positive correlation between leptin values and the final Z-BMI (P=0.0095). There was no correlation between leptin values and Z-GR. The correlation between insulin and Z-BMI was only significant in group 1 (P = 0.001). Insulin did not correlate with GR in group 2. The correlation between IGF-I and GR was only positive in the 1st year (P = 0.007). There was no correlation between leptin and the IGF I in group 2. We conclude that there was a positive correlation between leptin values and the IMC in patients with CF and DGH; there was no correlation between leptin and GR; there was no positive correlation between IGF I and leptin in patients with CF and GHD not treated with hGH, and there was no statistical difference in leptin values between treated and non-treated groups.

1. INTRODUÇÃO

O craniofaringioma (CF) é um tumor das regiões selar e supra-selar, originário da Bolsa de Rathke, histologicamente benigno, mas com elevado índice de recorrência^{1,2,3,4}. Trata-se do tumor intracraniano, não-hipofisário, de origem não-glial mais comum, principalmente na infância^{3,5,6}. Compreende cerca de 13% de todos os tumores intracranianos nos pacientes com menos de 14 anos. O pico de incidência situa-se entre 7 anos e 8 anos, sendo mais freqüente no sexo masculino, chegando a uma relação de 2:1^{3,4,6}. A morbidade endócrina dos pacientes portadores de craniofaringioma é alta, mas freqüentemente pode ser gerenciada com reposição hormonal apropriada e com educação continuada do paciente e dos seus familiares⁷.

As manifestações clínicas do CF variam com a localização e expansão do tumor e com a idade dos pacientes⁸. Ao diagnóstico é comum a tríade “deficiência de crescimento”, “sintomas de hipertensão intracraniana” (IHC) e “perda da visão”^{4,9}, sendo cefaléia e vômitos os sintomas dominantes por ocasião da admissão¹. Os CFs manifestam-se usualmente de modo lento e progressivo e o diagnóstico pode ser tardio^{1,6}.

A freqüência das alterações endócrinas dos pacientes portadores de CF varia entre 31,9% e 100%⁹. Segundo alguns autores, a ordem de

comprometimento dos hormônios tróficos da hipófise anterior obedece a uma progressão definida, sendo que os menos necessários para a sobrevivência, como a somatotrofina (GH) e as gonadotrofinas (LH e FSH), tornam-se insuficientes primeiro, enquanto os mais vitais, como o hormônio tireoestimulante (TSH) e o ACTH, são os últimos que se alteram⁸. A prolactina (PRL) freqüentemente é um dos últimos hormônios pituitários a se alterar. Inúmeros fatores podem estar relacionados a este evento, entre eles a) a extensão supra-selar dos tumores¹⁰, a produção de PRL em outros tecidos e a importância que ela desempenha em inúmeras funções no organismo^{11,12}.

Após a cirurgia, a freqüência da deficiência do hormônio de crescimento (DGH) é ainda maior e, conseqüentemente, esperar-se-ia desaceleração do crescimento das crianças e adolescentes submetidos à ressecção do CF^{2,3,13,14,15,16}, uma vez que o funcionamento do eixo GH/IGF-I é essencial para o crescimento normal¹³. No entanto, alguns pacientes apresentam crescimento normal ou até exagerado a despeito da deficiência do GH^{2,14,15,16}. O aparente paradoxo do crescimento sem hormônio de crescimento tem sido reconhecido há mais de 40 anos, especialmente em pacientes submetidos à cirurgia para remoção do CF¹⁵.

A literatura trilhou vários caminhos na tentativa de explicar o fenômeno do crescimento sem GH, e alguns estudos correlacionaram-no com hiperinsulinemia, hiperprolactinemia, obesidade, hiperfagia etc^{4,6,7,14}, além da secreção de diferentes formas bioativas de GH, o papel dos IGFs I e II e por fim da leptina^{14,15}.

A secreção de outras formas bioativas do GH foi sugerida como um possível mecanismo do crescimento de indivíduos deficientes¹⁷. O GH está presente no plasma humano de várias formas, no entanto, apenas as formas circulantes predominantes (20kDa e 22kDa) são dosadas na maioria dos ensaios clínicos¹⁵. O GH placentário está presente na circulação materna mas não na fetal, é reativo ao anticorpo policlonal, mas não é detectável no radioimunoensaio utilizando anticorpos monoclonais e não se conhece seu efeito nem de outros homólogos sobre o crescimento sem GH¹⁵.

O papel da somatomedina (IGF-I) no crescimento sem GH foi sugerido em 1972 por Finkelstein et al., que observaram crescimento acelerado associado a acentuado ganho ponderal e redução dos níveis noturnos de GH imunorreativo após estímulo farmacológico, em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de tumores hipotalâmicos¹⁷.

A secreção de GH pela hipófise anterior, estimula a produção das somatomedinas ou fatores de crescimento insulina-símile (IGFs), como o IGF-I, que é derivado principalmente das células hepáticas e transportado para as placas de crescimento via corrente sangüínea. O IGF-I estimula diretamente a proliferação e a hipertrofia dos condrócitos nos centros de crescimento ósseo¹³. Há descrição de fibroblastos que utilizam aminoácidos e incorporam timidina dentro do DNA, normalmente em resposta à insulina e ao IGF-I¹⁸.

A evidência de que a prolactina possa estimular a mitogênese e a síntese de DNA foi descrita por Rillema et al. em 1988¹⁹. No entanto, a afinidade estreita com seu receptor e a falta de concordância dos estudos

em relação à hiperprolactinemia no crescimento sem GH, além dos baixos níveis de PRL encontrados nos obesos, não colaboraram com a teoria de que ela seria fortemente responsável pelo crescimento sem GH dos pacientes portadores do CF¹⁵. No entanto, uma correlação positiva entre os valores de PRL e de IGF-I em pacientes portadores de CF, que apresentaram crescimento sem GH pós-operatório, foi descrita em um estudo que observou pacientes com crescimento normal e IGF-I normal, possivelmente à custa da hipersecreção da PRL, e o crescimento excessivo pode ter sido causado pelo hiperinsulinismo associado à hiperfagia e à obesidade⁸.

Kenny et al. (1973) encontraram valores normais de PRL e somatomedina em pacientes com DGH após ressecção de CF. A PRL não foi responsável pelo crescimento sem GH nos quatro pacientes afetados. Eles sugeriram que a hiperinsulinemia obesidade-induzida deva ter um papel na manutenção da atividade normal da somatomedina, em situação de DGH²⁰. Esta hipótese foi fortalecida por Costin et al., que encontraram resposta de insulina normal ou elevada após estimulação com glicose oral e tolbutamina intravenosa, em crianças operadas de CF com deficiência de GH e crescimento normal. A resposta da insulina foi elevada nas obesas e não-obesas, se comparadas às crianças com deficiência idiopática ao GH²¹. Silverman et al. (1996) atribuíram o crescimento à hiperinsulinemia induzida pela refeição através da ação da insulina no receptor do IGF-I ou pela estimulação da geração local do IGF-I na cartilagem de crescimento⁴.

Os altos níveis de insulina desses pacientes podem colaborar para a manutenção dos níveis normais de IGF-I, na resistência à insulina obesidade-induzida, e os altos níveis de IGF-I podem colaborar com um *feedback* negativo na secreção de GH¹⁵.

Apesar dos esforços dos estudiosos em encontrar respostas que expliquem as reais relações entre todos estes possíveis mecanismos, ainda há muito para ser estudado, e, recentemente, tem-se discutido o papel da leptina^{2,6,13,14,15,22}.

A leptina é uma proteína de 16kDa, com 167 aminoácidos e originária da transcrição do gene *ob*²³. O gene da leptina humana está no cromossomo 7q31, e seu DNA possui mais de 15 mil pares de bases²³. Ela é secretada principalmente pelo tecido adiposo branco e regula a ingestão de comida e o peso corporal por um *feedback* negativo nos núcleos hipotalâmicos^{23,24,25,26}. Em nível central, há várias moléculas envolvidas nos efeitos da leptina sobre a saciedade. O principal parece ser o Neuropeptídeo Y (NPY) um potente estimulador da ingestão de alimentos cuja síntese é inibida pela leptina, mas também há outros candidatos envolvidos: o hormônio estimulador do melanócito e seu receptor (MSH e M-4-R), o *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1), o fator liberador de corticotrofina (CRF) e o *melanin-concentrate hormone* (MCH), que são ativados no cérebro e cujas ações são moduladas pela leptina. A atividade biológica da leptina é mediada por receptores específicos localizados no hipotálamo e nos tecidos periféricos, da classe dos receptores citocinas I, família que inclui os receptores da interleucina-2, do interferon e

do hormônio de crescimento²³. A leptina atua em múltiplas funções metabólicas tais como: determinação da composição corpórea, distribuição gordurosa, produção de esteróides sexuais, reprodução, funções imunológicas e crescimento^{24,25,26}.

A concentração sérica da leptina eleva-se na obesidade e está reduzida na anorexia, demonstrando uma correlação com a gordura corpórea, porém ela não reflete simplesmente a quantidade de tecido adiposo de um indivíduo²⁶. A relação entre a leptina e o GH é interessante porque o GH tem um profundo efeito na composição corpórea. A deficiência de GH, tanto em crianças quanto em adultos, está associada ao aumento da gordura corpórea e à diminuição da massa magra, osteopenia, anormalidades na homeostase dos lípidos e da glicose e desordem cardiovascular, paralelamente a um aumento da leptina sérica proporcional à massa corpórea^{26,27}.

A reposição de GH está associada com redução na massa gorda e aumento da massa magra após curto e longo período de reposição, respectivamente²⁶. Outro aspecto importante nesta relação entre a leptina e o GH está no fato de que a obesidade está associada com uma redução espontânea da resposta do GH pós-estímulo^{26,27}.

É sabido que os níveis séricos de leptina aumentam progressivamente com o acúmulo de gordura, tendo uma relação direta com o sexo. É maior no sexo feminino do que no masculino, o que reflete substancialmente nas diferenças entre o acúmulo e a distribuição da

gordura, na composição corpórea e na secreção gonadal de esteróides²⁷. As mulheres podem ter níveis de leptina de duas a três vezes mais altos e com maiores amplitudes de pulsos do que os homens, inclusive nos deficientes em GH. A leptina é um sinal natural para o hipotálamo regular o apetite e é um estímulo homeostático, emergindo como um marcador regional do acúmulo de gordura, assim como da composição corpórea, uma vez que o tecido subcutâneo é o maior sítio de produção de leptina²⁷.

Inúmeros estudos avaliaram os efeitos crônicos da reposição de GH nos deficientes e têm demonstrado uma diminuição dos níveis de leptina. Eles provavelmente refletem as mudanças na composição corpórea que acompanha a reposição de GH e não o efeito direto na leptina²⁶.

A leptina é liberada em pulsos e possui um ritmo circadiano com pico noturno e nadir matinal em indivíduos obesos e normais^{24,25,26}. Em adultos deficientes em GH, o ritmo circadiano da leptina está preservado, a leptinemia está aumentada, mas sua pulsatilidade está diminuída, o que pode ser restabelecido com a reposição do hormônio de crescimento (hGH). A análise da pulsatilidade demonstrou de dois a cinco pulsos de leptina em 24 horas em adultos deficientes em GH, que aumentou para seis a 14 pulsos em 24 horas após um mês de terapia com GH. A duração dos pulsos foi de $393,7 \pm 124,7$ minutos para $136,8 \pm 29,3$ minutos antes e após a terapia. O estudo demonstrou que a reposição com GH em adultos deficientes em GH aumentou a pulsatilidade da leptina que era diminuída nestes indivíduos, além de reduzir a concentração média da leptina e a amplitude dos pulsos, e

que estas modificações aconteceram independentemente das mudanças da massa gorda corporal. Os autores sugeriram que o GH exerça uma influência direta no padrão secretório da leptina, associado a uma regulação da secreção do GH pela leptina, ressaltando o importante link entre a secreção da leptina e o eixo do GH²⁸.

Lisset et al. estudaram a resposta aguda da leptina após a administração de três doses diferentes de GH em adultos saudáveis, mostrando que a leptina inicialmente aumentou e posteriormente diminuiu, abaixo do basal, após administração de GH nas duas maiores doses de GH (0,67mg e 7mg), mas sem mudanças significantes com a dose menor (0,27mg). O pico da resposta ocorreu em média após 24h com um nadir em tempo médio de 72h comparado com os valores basais, lembrando que o pico de GH ocorreu em média 3h a 4h30 após a administração deste hormônio²⁶. O feedback negativo da leptina em sua própria biossíntese potencialmente explicaria o nadir dos níveis de leptina após 72h. Um estudo semelhante em deficientes em GH demonstrou o mesmo nadir da leptina 72h após administração de 7mg de GH²⁹. É importante ressaltar que a insulina interfere em 3% nos níveis basais e em 4% no pico da leptina, e sua elevação em resposta ao GH não é responsável pelo aumento da leptina sérica. Neste estudo, a insulina só diminuiu significativamente após 72h da administração de 7mg de GH²⁶. Os pacientes mais idosos apresentaram incremento na resposta da leptina ao GH, o que sugere que o avanço da idade está associado a uma responsividade aumentada do GH em nível dos adipócitos²⁶.

Foram encontrados receptores de leptina no hipotálamo, na hipófise anterior, nas células foliculares ovarianas, nas células de Leydig, além de já ter sido demonstrada sua função direta no núcleo de crescimento ósseo, o que talvez explique a aceleração da puberdade e do crescimento em crianças obesas³⁰. Recentemente, Parvizi et al. demonstraram a estimulação pela leptina, da secreção de GH em células periféricas (linfócitos) via proteinoquinase C e óxido nítrico²¹. A leptina, insulina e hormônios sexuais estimularam localmente o sistema IGF na placa de crescimento epifisária¹³. Estudos em animais indicaram que a leptina atua como um fator de crescimento com efeito periférico direto no centro de crescimento esquelético. Alguns destes efeitos no crescimento ósseo podem ser mediados pelo sistema IGF-I via regulação da expressão do receptor do IGF-I. Os autores especularam que os altos níveis circulantes de leptina em crianças obesas podem contribuir para o crescimento, uma vez que a obesidade na infância freqüentemente está associada com aumento da velocidade de crescimento e aceleração da maturação da epífise de crescimento a despeito de baixos níveis de GH e altos níveis de leptina^{31,32}.

Gat-Yablonki et al. observaram que a leptina estimula tanto a proliferação quanto a diferenciação dos condrócitos da placa de crescimento ósseo da tíbia de ratos bem nutridos, sem afetar a organização da placa, além de aumentar a expressão do receptor do IGF-I. A restrição calórica destes animais reduziu a concentração de IGF-I sérico em 70% e o crescimento tibial em 5%; no entanto, injeções de leptina corrigiram a

deficiência de crescimento, o que indica que a leptina estimula o crescimento na presença de restrição calórica, independentemente do IGF-I periférico³³.

Yagasaki et al. observaram a expressão do gene do receptor da leptina na cartilagem do côndilo mandibular em ratos ob/ob deficientes em leptina e concluíram que a administração exógena de leptina aumentou as dimensões craniofaciais, indicando o importante papel da leptina no crescimento craniofacial³⁴.

Considerando o que discutimos, nossa hipótese é que a leptina interfere no metabolismo dos pacientes portadores de CF e com disfunções hormonais múltiplas. Pretendemos entender seu papel no crescimento sem GH destes pacientes com hipopituitarismo por craniofaringioma.

2. OBJETIVOS

- Correlacionar os níveis séricos de leptina com o IMC nos portadores de CF e DGH.
- Correlacionar a leptinemia com a VC nos pacientes com DGH por CF.
- Verificar se há relações entre a leptina e o IGF-I dos pacientes não-tratados com GH.
- Verificar se o GH exógeno modifica o perfil de leptina sérica.

3. MÉTODOS

Foram estudados 15 pacientes (7 meninos e 8 meninas) com idade média de 10,51 anos $\pm$ 4,57 anos, provenientes dos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança e Neuroendocrinologia da Unidade de Neurocirurgia Funcional, ambos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

3.1 Critérios de inclusão

- a. Crianças e adolescentes com diagnóstico de CF, com idade cronológica inferior a 18 anos.
- b. Impúberes ou púberes até estadio puberal II pelos critérios de Tanner³⁵.
- c. Deficiência de hormônio de crescimento confirmada laboratorialmente.
- d. Consentimento informado, devidamente lido e assinado pelo responsável direto. (anexo I)

3.2 Critérios de exclusão

- a. Pacientes com IC superior a 18 anos ao diagnóstico, com estadio puberal maior que II ou sem DGH.
- b. Pacientes que apresentaram outras doenças associadas (*diabetes mellitus*, doenças reumatológicas, hepatopatia grave, insuficiência renal grave, pneumopatia grave e cardiopatia grave);

Os pacientes foram examinados pela pesquisadora e classificados quanto ao estadio puberal, segundo os critérios de Tanner (1962)³³.

A deficiência de hormônio de crescimento foi definida pela realização de pelo menos um teste de estímulo (ITT ou Clonidina)^{35,36} e considerado deficiente aquele paciente que apresentou valor de pico menor que 10ng/mL em pelo menos um dos testes^{35,37,38,39}, apesar da falta de consenso destes valores na literatura médica.

Treze pacientes realizaram pelo menos um teste de estimulação, sendo que destes, 8 foram submetidos ao teste combinado (teste da insulina, do TRH e GnRH), 3, ao teste da clonidina, e 2, ao ITT com avaliação concomitante do eixo corticotrófico. A média do maior pico do GH nestes testes foi de $1,03 \pm 1,27$ ng/dL, o que confirmou a deficiência total deste hormônio³⁵. Os pacientes A, D e G não foram submetidos aos testes de estímulo. No entanto, os pacientes D e G apresentaram IGF-I abaixo dos

valores detectáveis para o método, e o paciente A apresentou valor de 49 ng/mL, 2,24 desvios-padrão abaixo da média esperada para o sexo e idade^{13,39}. Eles apresentavam deficiência tireotrófica e gonadotrófica. e o paciente D apresentava também deficiência corticotrófica, sendo então mantidos na amostra.

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo I) pelos responsáveis dos menores, as coletas dos dados clínicos e laboratoriais pregressos tiveram início com pesquisa no prontuário hospitalar dos pacientes, seguido de entrevista com seu responsável direto. Os dados coletados foram utilizados para o preenchimento do Instrumento I – coleta de dados e seguimento clínico, que pode ser encontrado no anexo II.

Os pacientes foram avaliados clinicamente pelo menos uma vez a cada seis meses até o término da coleta de dados. Foram medidos e pesados sempre nos mesmos aparelhos antropométricos (antropômetro de madeira com resolução de 1mm e balança da marca Kratos com resolução de 50g) e pelo mesmo examinador, para seguimento do ganho ponderal e da velocidade de crescimento. Estes dados foram coletados no Instrumento II – seguimento clínico, que pode ser visto no anexo III.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a terapia com hGH no momento da coleta dos exames: grupo 1 (tratados) e grupo 2 (não-tratados).

No grupo 1 (identificados com números de 1 a 8), os pacientes já estavam em seguimento clínico por período maior ou igual a dois anos, e

os dados iniciais foram extraídos retrospectivamente dos seus prontuários. No grupo 2 (identificados por letras de A a G), os dados foram coletados prospectivamente e, durante todo o período, eles não receberam reposição com hGH.

A partir do 9º mês de seguimento, os pacientes foram submetidos à coleta dos exames laboratoriais. Foram dosados glicemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides (TG), IGF-I, IGFBP-3, GH, LH, FSH, TSH, T4 livre, cortisol, prolactina (PRL) e leptina. Os exames foram coletados entre 8h e 9h da manhã, com os pacientes em jejum de oito a 12 horas. O sangue de cada paciente foi centrifugado e estocado a -70°C. Todos os exames foram feitos em duplicata. Os exames hormonais foram processados no Laboratório de Hormônios do HCFMUSP e os bioquímicos, no Laboratório de Bioquímica do mesmo hospital, na data de 29 de setembro de 2005, sob o nº de protocolo de pesquisa LACE PR 290. Utilizamos o Human Leptin RIA Kit da Linco, IGFBP-3 Active DSL 6600, IGF-I Active DSL 5600 e o AutoDELFIA imunofluorimétrico da PerkinElmer para dosagem do GH, LH, FSH, TSH, T4 livre, cortisol e prolactina. Os exames bioquímicos foram analisados pelo método Enzimático Colorimétrico Automatizado.

A partir da glicemia e da insulinemia de jejum, foi calculado o índice HOMA-IR através da fórmula: $\text{glicemia (mMol)} \times \text{insulina (uU/mL)} / 22,5^{40,41,42,43}$. Consideramos como valor de corte, 3,8 para o índice de HOMA-IR, a partir do qual os pacientes foram considerados resistentes à insulina⁴⁴. Os valores obtidos foram correlacionados com a velocidade de crescimento do grupo dos pacientes não-tratados, a fim de verificar se a

resistência à insulina interferiu no crescimento sem GH desses pacientes, o que foi analisado através da correlação de Pearson⁴⁵.

Foi realizada radiografia de punho esquerdo, na Unidade de Radiologia do Instituto da Criança do HCFMUSP, e as imagens foram analisadas pelo método de Greulich Pyle⁴⁰, pelo radiologista, e os resultados foram conferidos pelo pesquisador.

Foram calculados: a porcentagem dos déficits hormonais de ambos os grupos, o Z-escore da velocidade de crescimento (Z-VC) no primeiro e no segundo ano após a primeira cirurgia. As medianas de Z-VC do primeiro e segundo anos dos grupos tratados e não-tratados foram comparadas pelo *Kruskal-Wallis test*.

Calculamos o IMC¹³ e, em seguida, o Z-escore do IMC (Z-IMC)⁴⁶, considerando o peso e a estatura de uma consulta isolada peri-cirurgia, no final do primeiro e segundo anos e no momento da coleta dos exames, para definirmos Z-IMC zero, Z-IMC 1, Z-IMC 2 e Z-IMC final, respectivamente, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1: Período utilizado para o cálculo do Z-IMC zero,1,2 e final

Z-IMC zero	primeira consulta peri-cirurgia
Z-IMC 1	entre 10 meses e 14 meses após a primeira cirurgia
Z-IMC 2	entre 22 meses e 25 meses após a primeira cirurgia
Z-IMC final	momento da coleta dos exames laboratoriais

Definimos o comportamento do Z-IMC de ambos os grupos, em relação ao tempo (*Two Anova Repeated Measures*) e comparamos as medianas do Z-IMC final entre os grupos (Mann Whitney test ($P < 0,05$))⁴⁵.

Calculamos o Z-leptina a partir de grupo controle da literatura⁴⁷ composto por pacientes com as características desejáveis e metodologicamente compatíveis. Adotamos as médias e desvios-padrão do grupo de pacientes impúberes deste estudo (a partir do erro-padrão), para calcularmos o Z-escore da leptina (Z-leptina) da nossa casuística⁴⁷. Ao calcularmos o Z-leptina solucionamos a questão da heterogeneidade da nossa amostra, especialmente no que se refere à idade dos pacientes.

Para calcular o Z-leptina da nossa amostra a partir do estudo citado⁴⁷, consideramos que o estudo de Carlsson et al., de 1997, é aplicável em termos de média (M) e desvio-padrão (DP). Como o estudo não informou o DP, calculamos o DP a partir de um teste “t” com correção Welch⁴⁸.

A tabela 2 apresenta os dados estatísticos extraídos de parte da amostra do estudo de Carlsson et al., de 1997 (pacientes impúberes)⁴⁷.

Tabela 2: Valores estatísticos referentes à leptina dos pacientes impúberes do grupo controle

	N	Média	Erro-Padrão	Desvio-Padrão	Intervalo de confiança: 95%
Meninos	124	3,5	0,1	1,14	3,30 a 3,69
Meninas	43	4,5	0,4	2,62	3,76 a 5,28

Utilizando a fórmula do Z-escore, calculamos o Z-escore das médias da leptina dos grupos tratados e não-tratados, a partir dos dados da tabela 3. O Z-escore da média dos valores de leptina foi calculado a partir da fórmula abaixo:

$$MZ \text{ leptina} = \frac{M \text{ leptina encontrada} - M \text{ leptina esperada}}{\text{Desvio-Padrão}}$$

onde o M leptina encontrada corresponde à média da leptina encontrada nos grupos de pacientes estudados (tratados e não-tratados) e divididos pelo sexo (meninos e meninas), e a M leptina esperada corresponde à média da leptina do grupo controle impúbere dividido pelo sexo em meninos e meninas.

Tabela 3: Médias da leptina dos grupos tratado, não-tratado e controle

	Sexo	M	EP	N
Tratados	Masculino	24,55	11,68	5
	Feminino	16,83	8,85	3
Não-tratados	Masculino	15,28	6,28	4
	Feminino	16,83	7,46	5
Controle	Masculino	3,5	0,1	124
	Feminino	4,5	0,4	43

Com os valores absolutos de leptina e insulina séricas, comparamos as medianas destes hormônios dos grupos 1 e 2. Como não temos certeza se a distribuição desta variável é normal, comparamos os valores absolutos

da leptina entre os grupos com um teste não-paramétrico (Mann Whitney test – $(P<0,05)$)⁴⁵ e estabelecemos correlação entre a leptina e o Z-IMC e insulinemia e Z-IMC (Correlação de Pearson)⁴⁵. Como os pacientes do grupo 1 recebiam hGH no momento das análises, estabelecemos correlações entre o Z-VC do primeiro e segundo anos e a leptina, insulina, o IGF-I, bem como leptina e IGF-I, apenas para o grupo 2, que não recebia reposição de hGH (Correlação de Pearson)⁴⁵.

Após o planejamento inicial do estudo, julgamos que seria interessante avaliar o peptídeo C em paralelo com a insulinemia; no entanto, quando desta consideração, já havíamos coletado o soro destinado aos exames laboratoriais, não sendo possível mensurar o peptídeo C devido à escassez de soro.

Comparamos as medianas do colesterol total, HDL, LDL e triglicérides dos pacientes tratados e não-tratados (Mann Whitney test – $(P<0,05)$)⁴⁵.

4. RESULTADOS

As características gerais dos 15 pacientes incluídos no estudo encontram-se na tabela 4.

Tabela 4: Características gerais dos pacientes portadores de CF no momento da coleta dos exames laboratoriais

TRATADOS	Sexo	Idade	Peso	Estatura	IMC	Percentil IMC	Idade óssea	Estadio Puberal
1	M	17,25	63	165,5	23	69,3	12	G2P2
2	M	17,66	88	148,2	40,1	98,3	14	G1P1
3	F	13,66	63	161,5	24,2	71,1	13,5	M2P1
4	M	9,91	28,3	132,1	16,2	69,3	8	G1P1
5	M	11,66	82	153,8	34,7	96,8	12,5	G1P1
6	M	14,41	41,5	146	19,5	40,5	12,75	G1P2
7	F	8,75	21,5	117	15,7	40,5	5,75	M1P1
8	F	12	48,5	146	22,8	89,3	8,83	M1P1
MÉDIA		13,16	54,6	143,51	24,57	58,96	10,91	
DP		3,21	24,11	14,7	8,75	8,65163073	2,99	

Continua...

Tabela 4 (continuação): Características gerais dos pacientes portadores de CF no momento da coleta dos exames laboratoriais

NÃO- TRATADOS	Sexo	Idade	Peso	Estatura	IMC	Percentil IMC	Idade óssea	Estadio Puberal
A	F	6,58	28,6	107,5	24,7	41,1	3	M1P1
B	F	14,75	57,15	144,5	27,4	94,3	11	M2P2
C	F	7,41	51,8	135,2	28,3	99,6	6,83	M1P1
D	M	2,66	14,5	95	16,1	45,4	1,5	G1P1
E	F	6,75	28,8	114	22,2	98,5	6,5	M1P1
F	F	5,41	29	105,3	26,2	99,8	5	M1P1
G	M	7,83	20,9	107	18,3	88,4	3,5	G1P1
MÉDIA		7,34	12,29	13,91	3,81	20,87625	5,33	
DP		3,69	15,69	17,75	4,65	8,133647815	3,14	

Percentil IMC calculado no Children's BMI-percentile-for-age Calculator. From the USDARS Children's Nutrition Research Center at Baylor College of Medicine. <http://kidsnutrition.org/bodycomp/bmiz2.html>)⁴⁶.

Todos os pacientes foram submetidos à craniotomia ou craniectomia ao menos uma vez. Aproximadamente metade dos pacientes apresentou comportamento tumoral agressivo, necessitando de mais de um procedimento e muitas vezes sendo submetidos a terapias combinadas com cirurgias e radioterapia (RTP) ou quimioterapia (QTP), conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5: Número de procedimentos realizados por paciente

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	A	B	C	D	E	F	G
Neurocirurgias	2	2	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	3	4	1
Craniectomias	2	2	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	3	4	1
Punção Aspirativa										2					
Radioterapia						1				1					
Quimioterapia													1		

Dos 15 pacientes estudados, 7 apresentaram baixa estatura ao diagnóstico, 2 eram obesos, 5 tinham sintomas clássicos de diabetes insípido (DI) e 9 apresentavam algum grau de alteração ocular, desde redução de campos visuais e acuidade visual até estrabismo. A amaurose ocorreu bilateralmente em três pacientes e unilateralmente em um paciente, que não recuperaram a visão após a cirurgia. Dos sintomas neurológicos concomitantes, o mais frequente foi cefaléia, que ocorreu em oito pacientes; em segundo lugar, com três ocorrências cada, ficaram os vômitos e alterações da sensibilidade (um paciente apresentou parestesia e dois, hemiparesias) e, por fim, apareceram com frequências menores convulsões, sonolência e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e engasgos conforme pode ser visto na tabela 6. A idade ao diagnóstico dos pacientes variou de 1,16 ano a 14,33 anos com médias de 7,48 anos (DP = 3,91) e 7,15 anos (DP = 5,3) dos pacientes dos grupos tratado e não-tratado respectivamente (tabela 6).

Tabela 6: Idade cronológica em anos, sinais e sintomas dos pacientes ao diagnóstico do Craniofaringioma

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	A	B	C	D	E	F	G
Idade cronológica	11	14	7,4	3,1	6,7	10	1,8	7	7,3	14	14	1,2	3,8	3,0	6,3
Baixa estatura		X			X	X			X	X			X		X
Obesidade										X	X				
<i>Diabetes insípido</i> s			X		X	X			X						X
Alterações visuais	X	X	X				X	X		X	X	X			X
Diminuição da acuidade visual		X	X							X					
Estrabismo divergente direito								X							
Estrabismo divergente esquerdo	X										X				
Estrabismo convergente esquerdo												X			
Amaurose esquerda															X
Amaurose bilateral							X	X				X			
Alterações neurológicas	X	X		X	X				X	X	X		X	X	X

Continua...

Tabela 6 (continuação): Idade cronológica em anos, sinais e sintomas dos pacientes ao diagnóstico do Craniofaringioma

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	A	B	C	D	E	F	G
Cefaléia	X	X		X					X	X			X	X	X
Vômitos	X	X											X		
Convulsão					X										X
Hemiparesia direita				X							X				
Hemiparesia esquerda									X						
Sonolência		X													
Engasgos											X				
Hidrocefalia														X	
ADNPM									X						

ADNPM: alteração de desenvolvimento neuropsicomotor.

Na figura 1, encontramos os intervalos de tempo entre a primeira cirurgia e a coleta dos exames, tanto dos pacientes do grupo tratado, onde temos $M = 69,75$ meses com $DP = 14,57$, como dos não-tratados, onde média = 17,85 meses e $DP = 7,44$.

Figura 1: Tempo em meses entre a primeira cirurgia e a coleta de exames

Na figura 2, estão representados os intervalos de tempo em meses, entre o início da terapia com hGH e a data da coleta dos exames dos pacientes do grupo tratado ($M = 26,12$ e $DP = 11,41$).

Figura 2: Intervalo de tempo em meses entre o início da terapia com hGH e a coleta de exames

Após os procedimentos cirúrgicos, nossos pacientes tiveram alterações das funções hipotálamo-hipofisárias. Hipocortisolismo ocorreu em 13 pacientes (86,66%), DI definitivo em 11 (73,33%), hipotireoidismo em 12 pacientes (80%), 15 pacientes eram impúberes laboratorialmente (100%) e deficiência de GH ocorreu em 100% dos pacientes (figura 3). O hipocortisolismo, o hipotireoidismo e o DI foram devidamente tratados.

A figura 3 apresenta graficamente a situação hormonal dos pacientes portadores de CF após terem sido submetidos aos devidos tratamentos cirúrgicos para ressecção do tumor.

Figura 3: Déficits hormonais pós-cirúrgicos dos pacientes com CF

A deficiência de ACTH foi aferida indiretamente através da dosagem sérica do cortisol, que por sua vez não é capaz de discriminar os pacientes que recebem ou não reposição de corticosteróide. Outro detalhe importante na interpretação desses valores é referente ao hipotireoidismo secundário,

uma vez que o exame de escolha, para na prática avaliar indiretamente este déficit, é o T4 livre, já que o TSH pode estar normal ou até elevado no hipotireoidismo secundário e o TSH baixo não é um critério diagnóstico nestes casos⁴⁹. Em muitos casos de insuficiência pituitária as taxas diurnas de TSH são normais, com frequência e amplitude de pulso preservadas⁴⁹.

No entanto, vários estudos reportam uma redução da bioatividade do TSH circulante resultando em concentrações séricas do TSH imunorreativo circulante normais ou elevadas⁴⁹. Por outro lado, as concentrações noturnas do TSH podem estar suprimidas, como consequência da perda da variação circadiana normal na liberação do TRH⁴⁹. Assim sendo, a figura 3 foi construída levando-se em conta não apenas os valores séricos dos hormônios hipofisários, mas também a necessidade de reposição hormonal dos pacientes, que pode ser avaliada com mais detalhes na tabela 7.

Tabela 7: Reposição hormonal dos pacientes no momento da coleta dos exames

[illegible]

A paciente E apresentou LH = 0,9 UI/L, sendo que os valores de referência normais na faixa etária pré-puberal para o método empregado variaram de <0,6 UI/L a 1,3 UI/L e FSH = 5,0 UI/L, sendo os valores de referência para o estadio impúbere de 1,0 UI/L a 3,1 UI/L. Como a idade óssea era compatível com a cronológica e ela não apresentava nenhum caracter sexual secundário (estadio puberal M1P1), a paciente foi classificada como impúbere no momento da coleta dos exames. Os resultados dos exames hormonais encontram-se na tabela 8.

Tabela 8: Valores hormonais basais plasmáticos dos pacientes tratados e não-tratados

TRATADOS	GH	IGF-I	IGFBP-3	T4 livre	TSH	LH	FSH	Cortisol	PRL	Leptina
1	<0,1	235	3,5	0,5	4,84	0,6	<1,0	5,2	1,7	16
2	1,6	272	2,5	1,4	0,05	<0,6	<1,0	2,7	0,8	71
3	<0,1	24	1,9	0,9	0,24	<0,6	<1,0	<1,0	7,7	15
4	3,6	329	4,4	1	0,97	<0,6	<1,0	5,1	5,1	4,2
5	<0,1	32	3,1	0,6	3,1	<0,6	<1,0	<1,0	2,9	19
6	<0,1	554	4,7	1,2	0,06	<0,6	1,8	<1,0	0,3	17
7	<0,1	20	1	1	<0,03	<0,6	<0,1	<1,0	2	2,5
8	4,3	422	4,9	0,9	<0,03	<0,6	<0,1	<1,0	0,6	33

Continua...

Tabela 8 (continuação): Valores hormonais basais plasmáticos dos pacientes tratados e não-tratados

NÃO-TRATADOS	GH	IGF-I	IGFBP-3	T4 livre	TSH	LH	FSH	Cortisol	PRL	Leptina
A	0,1	20	2,4	0,4	1,97	<0,6	<0,1	1,4	3,5	7,5
B	<0,1	115	2,6	0,8	2,8	<0,6	<0,1	6,5	8,4	30
C	<0,1	80	3	1	<0,03	<0,6	<0,1	<1,0	41,2	39
D	<0,1	<20	0,4	1,9	<0,03	<0,6	<0,1	<1,0	9,3	4,6
E	0,3	185	3,4	1	1,03	0,9	5	11,1	24,2	15
F	<0,1	58	3,3	1,2	<0,03	<0,6	<0,1	14,5	10,3	48
G	0,4	<20	1,6	1,3	0,13	<0,6	1,4	11	0,6	8,5
Unidade	ng/mL			ng/dL	μU/mL	UI/L	UI/L	μg/dL	ng/mL	3,8±1,8 ng/mL
Referência	<5			0,6-1,54	0,5-4,2	<0,6-1,3	1,0-3,1	7 a 31	♂2,3-11,5 ♀2,5-14,5	7,4±3,7 ng/mL IMC 18-25

Como pode ser visto na tabela 8, os valores de prolactina variam bastante, sendo que 6 dos pacientes apresentaram valores inferiores à normalidade (40%), 2 apresentaram hiperprolactinemia (13,33%) e 7 apresentaram prolactinas normais (46,66%). Os dois pacientes que apresentaram hiperprolactinemia pertencem ao grupo dos pacientes não-tratados e nenhum paciente do grupo tratado apresentou hiperprolactinemia. Este evento pode ter ocorrido por inúmeros motivos, como por exemplo, tempo de doença, agressividade e tamanho tumoral, além de ressecção ou compressão da haste hipofisária^{10,11,12}.

Todos os pacientes estudados foram avaliados clinicamente como impúberes ou púberes até o estadio II, no momento da coleta dos exames laboratoriais. O grupo 1 apresentou idades ósseas maiores ($M = 10,91$ e $DP = 2,99$) do que o 2 ($M = 5,33$ e $DP = 3,14$) (tabela 4). Apesar dos pacientes 1, 2, 3, 5 e 6 apresentarem idades ósseas maiores ou iguais a 12 anos, optamos por mantê-los na casuística, porque apresentaram níveis séricos de gonadotrofinas pré-puberais, além de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários compatíveis com estadio I ou, no máximo, II segundo os critérios de Tanner⁵⁰.

A tabela 9 apresenta os valores séricos do colesterol total, lipoproteínas de alta e baixa densidade (HDL e LDL) respectivamente, triglicerídeos, insulinemia e glicemia de jejum e cálculo do índice HOMA-IR dos pacientes de ambos os grupos. Os valores de referência para o método laboratorial utilizado são padronizados para indivíduos maiores de 20 anos; assim sendo, a tabela 10 apresentará os valores de referência equivalentes ao percentil 95 para colesterol total, LDL e triglicérides e percentil 10 para o HDL, para cada paciente, considerando as variáveis sexo e idade⁵¹.

Tabela 9: Valores de glicemia, colesterol, lipoproteínas, triglicérides, insulinemia e índice HOMA dos pacientes tratados e não-tratados

TRATADOS	Sexo	Idade	Glicemia	Colesterol	HDL	LDL	VLDL	TG	Insulina	HOMA-IR
1	M	17,25	75	206	77	117	12	58	6,3	0,8
2	M	17,66	78	246	66	154	26	132	42,4	5,0
3	F	13,66	89	107	26	32	49	244	18,5	2,3
4	M	9,91	87	211	67	128	16	79	3,7	0,5
5	M	11,66	84	214	34	133	47	237	13,1	1,7
6	M	14,41	84	205	74	114	17	86	6,3	0,8
7	F	8,75	62	118	34	71	13	67	2,3	0,3
8	F	12	89	211	43	127	39	196	11,7	1,5
NÃO TRATADOS										
Sexo	Idade	Glicemia	Colesterol	HDL	LDL	VLDL	TG	Insulina	HOMA-IR	
A	F	6,58	93	240	25	167	48	238	2,8	0,4
B	F	14,75	67	269	51	181	37	184	17,5	2
C	F	7,41	80	216	31	136	49	247	31,2	3,8
D	M	2,66	69	170	29	100	41	203	<2,3	0,4
E	F	6,75	92	125	34	72	19	93	3,4	0,4
F	F	5,41	73	221	40	136	45	226	15	1,8
G	M	7,83	76	159	46	99	14	72	2,4	0,4
Referência		> 20 anos	70-110	<200	>40	<130	< 40	< 150	2,3-26,4	> 3,8
Unidade			mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	µU/mL	
>20 ANOS										

Tabela 10: Colesterol, lipoproteínas e triglicerídeos dos portadores de CF dos grupos Tratados e Não-tratados X Valores no percentil 95 do colesterol, LDL e triglicerídeos e no percentil 10 do HDL correspondentes ao sexo e idade dos pacientes estudados

TRATADOS	Sexo	Idade	Colesterol	P 95	HDL	P 10	LDL	P 95	TG	P 95
1	M	17,25	206	191	77	34	117	130	58	143
2	M	17,66	246	191	66	34	154	130	132	143
3	F	13,66	107	205	26	40	32	136	244	120
4	M	9,91	211	202	67	42	128	132	79	111
5	M	11,66	214	202	34	40	133	132	237	111
6	M	14,41	205	202	74	40	114	132	86	111
7	F	8,75	118	197	34	38	71	140	67	126
8	F	12	211	205	43	40	127	136	196	120
NÃO TRATADOS	Sexo	Idade	Colesterol	P 95	HDL	P 10	LDL	P 95	TG	P 95
A	F	6,58	240	197	25	38	167	140	238	126
B	F	14,75	269	207	51	40	181	137	184	126
C	F	7,41	216	197	31	38	136	140	247	126
D	M	2,66	170	203	29	-	100	-	203	99
E	F	6,75	125	197	34	38	72	140	93	126
F	F	5,41	221	197	40	38	136	140	226	126
G	M	7,83	159	189	46	40	99	129	72	85

Os valores em percentil são referentes ao *Lipid Research Clinics Population Studies Data Book*, vol.1. The prevalence study. NIH publication N° 80-1527. Washington. DC, National Institutes of Health 1980⁵¹.

A análise da tabela 9 e 10 traz informações relevantes quanto ao perfil metabólico dos pacientes. Apenas dois pacientes do grupo tratado (7 e 3) e três do grupo não-tratado (D, E e G) apresentaram colesterol total abaixo do percentil 95 para o sexo e idade. Os pacientes 3, 5 e 8, e quase todos os pacientes do grupo não-tratado, exceto os pacientes E e G, apresentaram triglicerídeos acima do percentil 95 para o sexo e a idade. Chamamos a atenção para os pacientes 5 e A, que apresentaram todos os valores lipídicos alterados para o sexo e idade. Não houve hiperglicemia de jejum na amostra. Apenas os pacientes 2 e B apresentaram resistência insulínica, com valores do índice HOMA-IR de 5,0 e 3,8, respectivamente.

A tabela 11 apresenta os valores médios do lipidograma de ambos os grupos.

Tabela 11: Valores médios do lipidograma dos pacientes tratados e não-tratados

	Tratados		Não-tratados	
	Média	DP	Média	DP
Colesterol	189,75	49,49	200	50,43
HDL	52,62	20,46	36,57	9,46
LDL	109,5	39,18	127,28	39,19
Triglicérides	137,37	77,51	179,42	69,34

Unidade = mg/dL

Na tabela 12, encontramos os valores de Z-escore das velocidades de crescimento dos pacientes no primeiro e segundo anos após a primeira cirurgia.

Tabela 12: Z-escore da Velocidade de Crescimento (Z-VC) do primeiro e do segundo anos após a primeira cirurgia

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	A	B	C	D	E	F	G
Z-VC primeiro ano	1,27	0,52	0,7	1,7	8,81	-6,63	-4,81	-2,34	4,44	-2,31	8,4	-1,39	1,39	0,85	0,48
Z-VC segundo ano	-1,88	-4,39	0,02	-1,84	3,67	-3,02	-4,22	0,84	0,94	2,27	2,86	-2,5	5,95	-0,8	-1,34

Z-VC = Z-escore da velocidade de crescimento

As medianas dos valores de Z-escore das velocidades de crescimento são: no grupo 1, primeiro e segundo anos, respectivamente, 0,61 e -1,86, e no grupo 2, primeiro e segundo anos, respectivamente, 0,85 e 0,94. A figura 4 apresenta a distribuição dos valores do Z-escore da velocidade de crescimento no primeiro e segundo anos após a primeira cirurgia nos grupos 1 e 2. Nos dois primeiros anos após a cirurgia, os pacientes do grupo 1 ainda não recebiam terapia de reposição hormonal com hGH e, portanto, não houve interferência deste hormônio nessa análise. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando aplicado o *Kruskal-Wallis test*⁵², sendo o $P = 0,2971$.

Figura 4: Comparação do Z-VC no primeiro e segundo anos dos grupos 1 e 2

Apesar de não ter havido diferença significativa entre os grupos ($P = 0,29$), notamos que houve tendência gráfica de queda da velocidade de crescimento do primeiro para o segundo ano após a cirurgia no grupo 1. Após o final do segundo ano de seguimento, todos os pacientes do grupo 1 necessitaram de terapia de reposição com hGH.

Quando analisamos o IMC dos pacientes, no momento da coleta dos exames, através do percentil, observamos que os pacientes 2, 5, B, C, E e F apresentaram-se obesos (percentil > 95 , para o sexo e idade) e os pacientes 8 e G tinham sobrepeso (percentil entre 85 e 95, para o sexo e idade). (tabela 4)⁵³.

A tendência evolutiva do Z-escore do IMC (Z-IMC) dos dois grupos está representada na figura 5, onde o Z-IMC zero corresponde ao Z-IMC ao diagnóstico, o Z-IMC 1 e Z-IMC 2 foram calculados a partir do IMC de uma consulta isolada entre 10 meses e 14 meses, e 22 meses e 25 meses após a primeira cirurgia, respectivamente.

Figura 5: Evolução do Z-IMC em relação ao tempo dos grupos 1 e 2

Observamos graficamente uma tendência crescente do Z-IMC em relação ao tempo no grupo 2 e uma curva decrescente com posterior estabilização a partir do segundo ano de seguimento no grupo 1. No entanto, não houve significância estatística conforme discriminado na tabela 13.

Tabela 13: Resultados estatísticos da figura 4

Grupo	Tempo	Média	Desvio-padrão	limite inferior	Limite superior
1	1	1,36	0,45	0,48	2,36
	2	1,15	0,37	0,34	1,96
	3	1,16	0,31	0,47	1,85
2	1	1,65	0,43	0,71	2,58
	2	1,79	0,4	0,92	2,66
	3	1,86	0,34	1,12	2,6
CI 95%					

O Z-IMC final foi utilizado para estabelecer todas as correlações com os exames laboratoriais, especialmente a leptina. Os valores do Z-IMC final do grupo 1 variaram de -0,24 a 2,74 e no grupo 2, de -0,12 a 2,88⁴⁶. A figura 6 apresenta a distribuição dos valores de Z-IMC final, em relação às medianas dos grupos 1(tratados) e 2 (não-tratados).

Figura 6: Medianas de Z-IMC final dos grupos tratados e não-tratados

As medianas não são estatisticamente diferentes, uma vez que $P = 0,152$. No entanto, podemos notar que houve maior variação de Z-IMC dos pacientes do grupo não-tratados que apresentou mediana de Z-IMC final, levemente deslocadas para cima.

As figuras 7a e 7b apresentam as correlações entre o Z-IMC e o Z-VC no primeiro e segundo anos respectivamente do grupo 2 e não houve significância estatística (figura a: $r^2 = 0,34$ e $P = 0,16$ e CI = 95%) (figura b: $r^2 = 0,21$; $P = 0,29$ e CI = 95%).

Figura 7: a) Correlação entre Z-IMC 1 e Z-VC 1;
b) Correlação entre Z-IMC 2 e Z-VC 2

A média do Z-escore da leptina (MZ-leptina) de todos os pacientes do estudo (grupo 1 + grupo 2) foi de 10,58 com DP = 14,08, o que caracterizou uma hiperleptinemia na amostra. Considerando que o GH influencia nos resultados de leptina e que praticamente metade da nossa amostra recebia terapia de reposição com hGH (grupo 1), analisamos os grupos 1 e 2.

A comparação entre as medianas dos grupos 1 e 2 está graficamente representada na figura 8, onde não houve diferença estatística ($P = 0,95$).

Figura 8: Comparação das medianas dos valores de leptina dos grupos 1 e 2

Aceitando que nossos pacientes apresentaram valores de leptina bastante acima da média da população impúbere, traçamos uma correlação entre os valores absolutos da leptina e o Z-IMC (Figura 9).

Figura 9: Correlação entre a leptina e o Z-IMC final dos portadores de craniofaringioma

A inclinação da reta é significativa ($r^2 = 0,41$; CI = 95%; $P = 0,0095$), o que demonstra uma relação positiva entre os valores de leptina e o Z-IMC final, quando analisamos todos os pacientes, considerando que não houve diferença estatística entre o Z-IMC dos grupos 1 e 2.

Como o grupo 1 recebia hGH no momento da coleta dos exames e como a maioria dos pacientes deste grupo ultrapassava o período de dois anos após a primeira cirurgia neste momento, toda a análise em relação à velocidade de crescimento foi realizada apenas no grupo 2 (não-tratado com hGH).

Na figura 10, encontramos a correlação entre a leptina e o Z-escore da velocidade de crescimento do primeiro e do segundo anos após a primeira cirurgia.

Figura 10: Correlação entre o Z-escore da velocidade de crescimento do primeiro (VC1) e do segundo anos (VC2) com a leptina nos pacientes do grupo 2

Não houve correlação entre os valores da leptina e os Z-VC 1 ($r^2 = 0,05$ e $P = 0,59$) e Z-VC 2 ($r^2 = 0,03$ e $P = 0,69$), com CI = 95%.

Os valores de insulina do grupo 1 variaram entre 2,3 $\mu\text{UI/ml}$ e 42,4 $\mu\text{UI/ml}$ ($M = 13,03$; $DP = 12,02$ e mediana = 9) e, no grupo 2, os valores variaram de 2,3 $\mu\text{UI/ml}$ a 31,2 $\mu\text{UI/ml}$ ($M = 12,43$; $DP = 10,57$ e mediana = 3,4), com valores normais de insulina para o método utilizado de 2,3 $\mu\text{UI/ml}$ a 26,4 $\mu\text{UI/ml}$. Todos os pacientes apresentaram glicemia dentro dos padrões de normalidade. Apesar da tendência à obesidade dos pacientes portadores

de craniofaringioma, independentemente da reposição com hGH, apenas dois pacientes apresentaram hiperinsulinemia: o paciente 2 (42,8 $\mu\text{UI/ml}$) do grupo 1 e o paciente C (31,2 $\mu\text{UI/ml}$) do grupo 2.

A figura 11 compara as medianas dos valores de insulina entre os grupos 1 e 2, onde não observamos diferença estatística ($P = 0,53$) (*Mann Whitney test*).

Figura 11: Comparação das medianas dos valores de insulina dos grupos 1 e 2

Considerando que o grupo 2 apresentou Z-IMC com tendência gráfica à obesidade, apesar de não haver diferença estatística, analisaremos a seguir, a correlação entre o Z-IMC final e a insulinemia de ambos os grupos. A figura 12 apresenta a relação entre a insulinemia e o Z-IMC final dos dois grupos estudados:

Figura 12: Correlação entre a insulinemia e o Z-IMC final dos grupos 1 e 2

A análise estatística destas variáveis mostrou um resultado significativo no grupo 1 ($r^2 = 0,65$ e $P = 0,001$) e não-significante no grupo 2 ($r^2 = 0,22$ e $P = 0,28$, com CI = 95%).

A figura 13 mostra a correlação dos valores de insulina e as velocidades de crescimento do primeiro e segundo anos dos pacientes do grupo 2.

Figura 13: Correlação entre a insulina e o Z-VC 1 e Z-VC 2 do grupo 2

Não houve significância estatística entre a insulinemia e a velocidade de crescimento tanto no primeiro ($r^2 = 0,25$ e $P = 0,24$) como no segundo ano ($r^2 = 0,07$ e $P = 0,55$, com CI = 95%).

Como a insulina deve sempre ser avaliada levando-se em conta a glicemia (relação insulina/glicemia), optamos por calcular o índice de HOMA (tabela 9) e correlacioná-lo com a velocidade de crescimento do grupo não-tratado, como pode ser visto na figura 14.

Figura 14: Correlação entre o índice de HOMA e o Z-VC dos pacientes do grupo não-tratado

Não houve correlação significativa, uma vez que os resultados obtidos foram $P = 0,1612$, com intervalo de confiança de 95%, e $r^2 = 0,026$, quando aplicado correlação de Pearson⁴⁵, demonstrando que o índice de HOMA não interferiu no crescimento sem GH desses pacientes.

Estudamos o IGF-I em relação à velocidade de crescimento nos dois primeiros anos após a cirurgia dos pacientes do grupo 2, como demonstra a figura 15:

Figura 15: Correlação entre os valores de IGF-I do grupo 2, com o Z-escore da velocidade de crescimento no primeiro e segundo anos após a primeira cirurgia

Não houve correlação estatística no primeiro ano ($r^2 = 0,001$ e $P = 0,92$, com CI = 95%), mas houve no segundo ($r^2 = 0,79$ e $P = 0,007$, com CI = 95%). No entanto, não podemos considerar clinicamente esses resultados, pois os IGF-I (ng/mL) ($M = 65,12$ ng/mL e $DP = 59,77$) são extremamente baixos para a faixa etária ($M = 8,28$ ng/mL e $DP = 4,33$) e também para a idade óssea ($M = 6,41$ ng/mL e $DP = 4,22$).

Correlacionamos a leptina com o IGF-I, nos pacientes do grupo 2, e não houve correlação estatisticamente significativa ($r^2 = 0,03$; $P = 0,67$ e CI = 95%), como pode ser visto na figura 16.

Figura 16: Correlação entre a leptina e o IGF-I dos pacientes do grupo 2

Considerando que o GH tem papel importante na síndrome metabólica, comparamos os resultados do colesterol total, HDL, LDL e triglicérides dos grupos 1 e 2, como podemos observar nas figuras 17 e 18.

Figura 17: Comparação entre as medianas do colesterol total e o HDL dos grupos 1 e 2

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas do colesterol de ambos os grupos ($P = 0,46$), assim como das medianas do HDL ($P = 0,15$), LDL ($P = 0,6$) (Figura 18) e triglicérides ($P = 0,64$) (Figura 19).

Figura 18: Correlação entre medianas de LDL dos grupos 1 e 2

Figura 19: Correlação entre medianas de triglicérides dos grupos 1 e 2

5. DISCUSSÃO

No grupo que estudamos, não houve a esperada diferença da incidência quanto ao sexo, sendo que a amostra foi composta por sete meninos e oito meninas^{3,4,6}. A idade ao diagnóstico foi bastante variável, com média próxima aos sete anos e idade limítrofe de 14 anos e quatro meses, o que é concordante com o descrito na literatura, mas sabemos que os critérios de inclusão devem ter colaborado para essas características^{3,4,6}. A clínica ao diagnóstico foi bastante variada, e os principais sinais e sintomas respeitaram a tríade já descrita (alterações neurológicas, visuais e baixa estatura)^{4,9,54}. É curioso notar que os dois pacientes mais jovens (1,16 anos e 1,83 anos) tinham ao diagnóstico exclusivamente amaurose bilateral, sem que outros sinais ou sintomas fossem percebidos naquele momento. A recorrência tumoral ocorreu em sete dos nossos pacientes, o que é concordante com a literatura^{1,2,3,4,55,56}. Independentemente do grupo a que pertenciam, nossos pacientes foram submetidos ao menos a um procedimento cirúrgico, não sendo incomum a associação de terapias coadjuvantes como a radioterapia e a quimioterapia, o que é descrito na literatura^{54,56,57}. Apesar da variação de tempo decorrido entre o diagnóstico dos pacientes e a coleta de exames deste estudo (figura 1), pudemos observar que todos os pacientes apresentaram deficiências hormonais múltiplas (figura 3), conforme era esperado⁸.

Assim como em outras séries pediátricas, nossos pacientes apresentaram panhipopituitarismo em sua maioria e cursaram com deficiência de GH em 100% da amostra. Apesar da deficiência desse hormônio ser a mais prevalentemente descrita na literatura, vale ressaltar que essa foi o principal critério de inclusão da nossa amostra^{54,56,58,59}.

Um assunto bastante discutido são o papel e a interpretação da prolactina nos pacientes que sofreram tumores ou cirurgias hipotálamo-hipofisárias. Como demonstrado em outros estudos, nossos pacientes apresentaram prolactinas plasmáticas que variaram de hipo, normo até hiperprolactinemias. Observamos que todos os pacientes que apresentaram hiperprolactinemia pertencem ao grupo dos pacientes não-tratados e que nenhum paciente do grupo tratado apresentou hiperprolactinemia (tabela 8). Isso pode ser explicado pelo tempo de exposição dos pacientes à doença, lembrando que os pacientes tratados, no momento em que este dado foi avaliado, tinham tempo de diagnóstico maior do que os não-tratados. A prolactina costuma ser dos últimos hormônios pituitários a se alterar nestas condições. Inúmeros fatores podem estar relacionados a esse evento: a) a extensão supra-selar dos tumores podem interromper a liberação da dopamina do hipotálamo para a hipófise, resultando em perda da inibição da secreção da prolactina pela dopamina (desconexão hipotálamo-hipofisária)¹⁰; b) mesmo que haja destruição dos lactotrofos hipofisários, a PRL é produzida por numerosos outros tecidos e a expressão do seu gene tem sido confirmada em várias regiões do cérebro, decídua, miométrio, glândula lacrimal, timo, baço, linfócitos circulantes e células linfóides da

medula, células epiteliais mamárias, tumores, fibroblastos cutâneos etc; c) a PRL pode ser encontrada em vários compartimentos fluidos como o líquido cérebro-espinhal, líquido amniótico, leite, fluido folicular e suor; e d) a PRL tem mais ações que os outros hormônios pituitários, tendo mais de 300 funções descritas^{11,12}.

Apesar dos grupos dos pacientes tratados e não-tratados apresentarem médias de idade diferentes, podemos notar que todos os pacientes são impúberes ou púberes até o estadio II de Tanner. A decisão de incluir os pacientes em estadio II, que é o marco clínico do início da puberdade, deve-se ao fato de que a leptina desempenha papel importante no desenvolvimento puberal em meninas, principalmente a partir do estadio III e IV de Tanner, quando o aumento da leptinemia juntamente com o aumento da porcentagem da gordura corpórea podem ser preditores da menarca³⁵.

Outra questão a ser observada é o fato de os pacientes do grupo tratado apresentarem tempo de exposição à doença maior do que os pacientes não-tratados (figura 1). Isso se deve ao fato de que os pacientes tratados têm a maioria dos seus dados clínicos coletados de forma retrospectiva, enquanto que os pacientes não-tratados foram incluídos no estudo de forma prospectiva, o que possibilitou analisar com mais segurança o que ocorreu com a velocidade de crescimento e o ganho ponderal dos mesmos. Sem dúvida, os dados gerais dos pacientes devem ser analisados considerando essas diferenças entre os grupos, mas isso não invalidou a análise de algumas variáveis comuns aos dois grupos.

Observamos que no grupo tratado, os pacientes 1, 2, 3, 5 e 6 apresentaram idade óssea (IO) maior que 12 anos no momento da coleta dos exames. Considerando que houve um intervalo de tempo entre a data da primeira cirurgia e a data da coleta dos exames, que variou de 50 meses a 72 meses (figura 1), e que não temos as IOs anteriores, não podemos afirmar em qual momento houve o avanço da mesma neste período. O que sabemos é que, no momento da coleta dos exames, eles apresentaram estadio puberal < II para os critérios de Tanner (tabela 4), com deficiência de gonadotrofinas confirmada laboratorialmente, apesar de serem todos adolescentes (tabela 8). Estes pacientes foram submetidos a tratamentos tumorais que certamente contribuíram com a perda da função hipofisária desde a primeira cirurgia até o presente momento.

O crescimento sem GH nos pacientes portadores de CF já é bastante conhecido^{2,14,15,16}, e nós também pudemos observar este fenômeno nos pacientes que estudamos (tabela 12). No primeiro ano de seguimento, dos 15 pacientes estudados, 10 apresentaram crescimento adequado e até acima do esperado para o sexo e a idade, como os pacientes 5, A e C. No segundo ano de evolução, 7 dos 15 pacientes ainda apresentavam boa velocidade de crescimento, sendo que os pacientes 5 e E mostravam velocidades acima da esperada. Todos os pacientes, exceto as pacientes B e E, apresentaram desaceleração do crescimento a partir do segundo ano de seguimento. Ambas as pacientes do sexo feminino apresentaram tumores predominantemente císticos e foram submetidas, no primeiro ano de seguimento, a três procedimentos cirúrgicos, seguidos de radioterapia na

paciente B e quimioterapia com bleomicina na E. A agressividade dos tumores e a necessidade de seguidos procedimentos em curto período de tempo podem ter colaborado com uma velocidade de crescimento reduzida no primeiro ano seguida de *Catch-up growth* com a estabilização do quadro.

Ao compararmos a evolução da velocidade de crescimento, em relação ao tempo de ambos os grupos, observamos que, aparentemente, o grupo 1 piorou o seu desempenho no segundo ano, apesar de não ter havido diferença estatística (figura 4). Talvez a melhora da velocidade de crescimento das pacientes B e E do grupo 2 seja responsável por esta impressão, uma vez que, numa amostra tão pequena, a variação de poucos indivíduos pode falsamente modificar a interpretação de todo o grupo.

Infelizmente não temos a informação de como se comportou o crescimento destes pacientes no ano que antecedeu o diagnóstico ou a primeira cirurgia, o que seria imprescindível para avaliarmos o padrão de crescimento destes pacientes com maior precisão.

Dos 15 pacientes estudados, 6 eram obesos e 2 apresentaram sobrepeso segundo os critérios do CDC⁵³, correspondendo a mais da metade da nossa amostra, algo que já vem sendo descrito na literatura^{13,60,61}. Esta é uma informação extremamente importante, pois os metabolismos da leptina, da insulina, dos lípides e da glicose estabelecem relações estreitas com a concentração de gordura corpórea. A obesidade e a deficiência múltipla dos hormônios pituitários são complicações comuns após a cirurgia de crianças com CF. A literatura apresenta porcentagens que

variam de 50% a 73% dos pacientes operados de CF com obesidade; a despeito da adequada reposição de GH, a hiperfagia e a obesidade mórbida são difíceis de controlar, resultando em complicações metabólicas e psicossociais significantes⁶¹.

Quando analisamos o Z-IMC final entre os dois grupos, verificamos que não houve diferença estatística (figura 6). No entanto, quando analisamos esta mesma variável em relação ao tempo nos dois grupos, notamos uma curva crescente do Z-IMC, em relação ao tempo, no grupo 2, e uma curva decrescente com posterior estabilização, a partir do segundo ano de seguimento no grupo 1, mas sem significância estatística (figura 5). Não sabemos ao certo o porquê deste comportamento gráfico.

Algumas alterações foram descritas em ratos que tiveram lesão do núcleo ventromedial do hipotálamo (NVM), tais como: hipofagia verdadeira por um curto período de tempo e hipoglicemia seguida de normoglicemia associada à hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia decorrentes de deficiência de GH. A lesão da região ventromedial do hipotálamo em ratos resulta em hiperinsulinemia sem hiperglicemia. A síndrome completa consiste em diminuição do crescimento linear associada à diminuição do nível de GH pituitário no plasma, aumento da gordura da carcaça associado ao aumento do peso e da ingestão de alimentos, hiperinsulinemia com normoglicemia e hiperlipemia^{62,63}. A hiperinsulinemia, sem elevação da glicemia desses animais sugere que outros fatores, além da ingestão de alimentos e da hiperglicemia (por estimulação das células beta do pâncreas), podem ser responsáveis pelo estado hiperinsulinêmico⁶³. Em 1970, o

mesmo autor publicou outro estudo experimental em ratos, demonstrando que o NVM do hipotálamo poderia ser um sítio de controle da secreção do GH e da insulina e que ambos os mecanismos de controle hormonais são mediados por vias neuronais independentes⁶⁴.

A correlação entre o Z-IMC final e a insulinemia mostrou um resultado significativo no grupo 1 ($r^2 = 0,65$ e $P = 0,001$) e não-significante no grupo 2 ($r^2 = 0,22$, $P = 0,28$ e CI 95%). Estes eventos podem ser explicados pela lesão hipotalâmica causada pelo tumor ou até pelos tratamentos oferecidos a essas crianças e adolescentes (neurocirurgias e radioterapia). Uma possibilidade para explicar o porquê da relação entre o Z-IMC e a insulinemia ter sido significativa no grupo 1 e não-significante no grupo 2 é o tempo de exposição a doença maior no grupo 1, além do tratamento com hGH nos pacientes do grupo tratado. Schoenle et al. (1995) demonstraram que a reposição com hGH ($2\text{UI/m}^2/\text{dia/sc}$), por 12 meses, diminuiu o IMC em pacientes pré-púberes deficientes em GH após remoção de CF⁵. No entanto, este dado é controverso ao estudo Beshyah, que encontrou leve piora da insulinemia após terapia com GH em adultos deficientes em GH⁶⁵.

Quando analisamos os possíveis hormônios envolvidos com o crescimento sem GH tentamos estabelecer correlações objetivas entre eles e a velocidade de crescimento dos pacientes do grupo não-tratado. Entretanto, julgamos que a insulina deveria ser analisada juntamente com a glicemia através da relação insulina/glicemia. Optamos então por calcular o índice de HOMA⁴⁰, que, apesar de ter sido desenvolvido para avaliar a resistência à insulina e a capacidade funcional da célula beta em diabéticos

adultos⁶⁶, é um índice que, antes de tudo, estabelece a relação entre a insulina e a glicemia de jejum coletadas simultaneamente. Souza e Lima, em 2005, discutiram a utilização do HOMA na prática clínica e concluíram que este é um método limitado para ser aplicado na prática clínica, como um índice diagnóstico e prognóstico em diabéticos, devido à sua sensibilidade e especificidade reduzidas⁶⁶. D. Damiani, em 2004, também criticou a utilização deste método como proposta de caracterização da resistência insulínica em crianças obesas devido à dificuldade em se definir um valor de corte do método⁶⁷. No entanto, Geloneze e Tambascia, em 2006, defenderam a utilização do índice HOMA, que vem ganhando importância em diversos estudos, principalmente quando os dados disponíveis referem-se às dosagens de jejum da glicemia e da insulinemia⁴¹. Ferreira et al., em recente publicação (2007), utilizaram-se do índice HOMA para determinar a resistência insulínica e estabelecer a relação desta com a síndrome metabólica e o risco de doença cardiovascular em crianças obesas⁴³.

Ainda tínhamos a dificuldade de definir o valor de corte, acima do qual nossos pacientes seriam considerados resistentes à insulina. Encontramos valores na literatura que variaram de 2,5 até 3,8^{41,42,43,44,67}. Barja et al. realizaram um estudo com 88 crianças, com características semelhantes à nossa amostra, incluindo meninas e meninos de 8 anos a 17 anos, e definiram como valor de corte 3,8, que, devido às características citadas, foi o valor eleito no nosso estudo⁴⁴. Vale ressaltar que, independentemente do valor que fosse escolhido como corte do HOMA (2,5 a 3,8), apenas dois pacientes da nossa casuística apresentaram valores que os classificaram como resistentes

à insulina (paciente 2, HOMA = 5,0, e paciente C, HOMA = 3,8) (tabela 9), que são os mesmos pacientes com hiperinsulinemia de jejum.

Sirinivasan, comparando a idade, o sexo, o IMC e o estadio puberal entre pacientes portadores de CF e controles sadios, observou que os CF tinham aumento da gordura abdominal e perfil lipídico adverso⁶⁰. Estas alterações foram mais aparentes nos indivíduos mais velhos e não houve diferença da sensibilidade à insulina entre os grupos⁶¹. As crianças com CF, DGH e obesidade hipotalâmica, apresentaram risco aumentado para síndrome metabólica; 53% dos pacientes eram obesos e 27% tinham sobrepeso⁶¹. A hiperinsulinemia correlacionada ao sobrepeso poderia estar associada ao crescimento sem GH desses pacientes. No entanto, dos 3 pacientes que apresentaram crescimento sem GH, apenas 1 apresentou hiperinsulinemia, e nem a leptina nem a prolactina puderam explicar este crescimento⁶¹.

O diagnóstico de síndrome metabólica consiste na presença de pelo menos três dos seguintes fatores: obesidade (caracterizada pela obesidade abdominal), dislipidemia (altos níveis de triglicérides e baixos níveis de HDL), hipertensão arterial e hiperglicemia de jejum em indivíduos diabéticos ou não, segundo a definição modificada do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), que é a mesma utilizada pela I Diretriz Brasileira de Prevenção e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM, 2004)⁶¹.

A obesidade centrípeta em crianças é um fator de risco da síndrome metabólica que cursa com fatores de risco cardiovasculares. A síndrome

metabólica tem sido cada vez mais diagnosticada em crianças, principalmente naquelas com excesso de massa corporal^{41,61}. Muitos estudos além de apontarem a obesidade como fator independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular, em populações pediátricas, mostram também uma forte associação entre síndrome metabólica e várias comorbidades e patologias, tais como resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipertensão arterial, dislipidemia e *diabetes mellitus* tipo 2⁶¹. É comum a associação de deficiência de GH, mas informações de síndrome metabólica em crianças com hipopituitarismo ainda são limitadas⁶¹.

A grande maioria dos pacientes de ambos os grupos apresentou algum grau de dislipidemia. O índice HOMA foi positivo para resistência à insulina em dois pacientes, e grande parte da população estudada apresentou obesidade. Com as informações que coletamos não pudemos diagnosticar síndrome metabólica nos pacientes, mas esta deve ser uma preocupação clínica sempre que acompanharmos pacientes com CF.

A hipercolesterolemia vem sendo descrita em crianças com DGH e hiperinsulinemia após CF⁶¹. As crianças que cursam com deficiência de GH, após cirurgia de CF, geralmente têm mais sobrepeso devido à disfunção hipotalâmica do que as que têm DGH por outras causas. Os portadores de CF apresentaram menor variabilidade do perfil lipídico, com triglicérides alto e baixo HDL⁶¹. No estudo realizado por Srinivasan et al. (2004), a apolipoproteína a e o HDL foram significativamente baixos e a apolipoproteína b significativamente alta quando comparados com o grupo controle. A leptina foi elevada em ambos os grupos, e o IGF-I foi significativamente baixo nos

CF. Na comparação entre pacientes que receberam GH e pacientes que não receberam GH, não houve diferença quanto aos índices metabólicos (sensibilidade à insulina, tolerância à glicose, triglicerídeos, HDL, colesterol total, apolipoproteínas e leptina). Os pacientes que receberam GH tiveram IGF-I maior dos que os que não receberam ⁶¹.

A dislipidemia associada ao hipopituitarismo pode contribuir com o aumento da morbidade vascular. O potencial aterogênico das lipoproteínas é determinado não apenas pela concentração, mas, também, por sua composição. O hipopituitarismo foi associado com a redução da lipoproteína de alta densidade e o aumento da concentração das triglicérides^{61,68}. Muitos estudos vêm demonstrando o aumento da mortalidade cardiovascular em indivíduos com hipopituitarismo que recebem terapia endócrina convencional. Nestes pacientes, a dislipidemia pode estar associada à deficiência de GH. Vários estudos vêm mostrando tanto aumento do colesterol total, LDL e triglicérides, com HDL normal ou baixo nestes pacientes, quanto o aumento da apolipoproteína b (ApoB 100). O GH pode ser importante no metabolismo do HDL; no entanto, não pode ser responsabilizado pela hipertrigliceridemia^{61,68,69}.

O risco absoluto e relativo de eventos coronarianos fatais e não-fatais foi significativamente maior nos pacientes com DGH e hipopituitarismo quando comparados com os controles, principalmente no sexo feminino. Mudanças nos níveis lipídicos ajudam a explicar estes resultados, principalmente em mulheres. As anormalidades lipídicas conferem aumento do risco (morbidade e mortalidade) diretamente, através da deficiência do GH, ou indiretamente,

através do aumento da obesidade central^{65,70}. Os mecanismos que aumentam as doenças vasculares em adultos com hipopituitarismo e a relação causal com a deficiência de GH não são claras.^{65 70} O cálculo do risco coronário deve ser o novo objetivo da consideração de reposição de GH em adultos com DGH.

Em 1995, Beshyah et al. observaram redução do colesterol total após 12 meses de terapia com GH, diminuição do HDL após 18 meses, aumento da relação insulina/glicemia de jejum após seis, 12 e 18 meses de reposição. Os autores concluíram que a terapia com GH em adultos deficientes em GH melhorou o perfil lipídico, mas apresentou leve detrimento da tolerância à glicose e da insulinemia⁶⁵. Na nossa casuística, não houve diferença significativa entre as medianas do colesterol de nenhum dos grupos, nem das medianas do HDL, do LDL e triglicérides (figuras 18 e 19); tampouco houve diferença significativa entre os valores de insulina (figura 13) e de glicemia de jejum, levando-se em conta que o tempo médio de terapia com GH dos pacientes do grupo tratado foi de 26,12 meses (DP = 11,11). Do mesmo modo, não houve diferença entre as medianas dos valores de insulina entre os grupos 1 e 2.

Pretendemos entender se a leptina interferiu ou não no crescimento sem GH dos pacientes estudados. Para chegarmos a uma conclusão sobre esta relação, precisamos estudar as outras possíveis variáveis envolvidas neste fenômeno. No entanto, os pacientes do grupo 1 já recebiam terapia com hGH quando coletamos os exames. Por este motivo, tivemos que restringir ao grupo 2 todas as avaliações

relacionadas à velocidade de crescimento, o que dificultou a interpretação estatística desses dados.

Opondo-se ao esperado⁷¹, em nossa casuística, não houve interferência do IMC na velocidade de crescimento nem no primeiro nem no segundo ano no grupo não-tratado. Não houve significância estatística entre a velocidade de crescimento, a insulinemia e o índice HOMA. Ao avaliar estas três variáveis, podemos dizer que nossos resultados não fortalecem a teoria que se propõe explicar o crescimento sem GH através da hiperinsulinemia obesidade induzida por lesão hipotalâmica nos pacientes portadores de CF^{4,6,7,11,15,17,21}.

Entendemos que não podemos desconsiderar a significância estatística encontrada na correlação entre a velocidade de crescimento e o IGF-I no segundo ano dos pacientes do grupo 2. Sabemos que esses valores são extremamente baixos para a faixa etária, bem como para a idade óssea (figuras 15 e anexo IVa), mas não sabemos como seria seu comportamento se estivéssemos trabalhando com uma amostra maior. O mais prudente seria mantermos esta questão em aberto, pois outros estudos podem valer-se dela.

Com relação a leptina, lembramos que se trata de um hormônio que tem grande variabilidade quanto ao sexo e à idade, e o estadio puberal interfere diretamente na sua interpretação laboratorial^{22,24,26,47,72,73}. A leptina também varia quanto ao *status* nutricional, uma vez que ela é produzida no tecido adiposo^{22,24,26,74,75}. Por estes motivos, assim como outros autores,

tivemos algumas dificuldades na construção de um grupo controle que fosse comparável com nossos pacientes, que são bastante heterogêneos, além de terem particularidades clínicas próprias do CF, como o panhipopituitarismo e a deficiência de GH³⁰. Assim, optamos por trabalhar com o Z-escore a partir de grupo controle da literatura⁴⁷.

As dosagens séricas de leptina não foram diferentes entre os grupos, o que chama atenção, uma vez que o GH tem papel importante no metabolismo da leptina e vice-versa (figura 10). Há uma relação negativa entre os picos de leptina e de GH, sendo inversamente correspondentes em pacientes deficientes em GH, em mulheres pós-menopausa e em crianças. A leptina inibe a secreção do GH por efeito direto na hipófise e no hipotálamo, havendo redução da leptinemia em pacientes tratados com GH⁷⁶. O GH exerce um efeito estimulatório na secreção de leptina⁷⁶.

Sabe-se que a concentração da proteína de ligação do hormônio de crescimento (GHBP) está diretamente relacionada à resposta ao tratamento com GH em crianças com DGH e que há uma relação inversamente proporcional entre a secreção de GH e o nível de GHBP em crianças com crescimento normal⁷¹. A composição corpórea desenvolve um papel importante na regulação do nível de GHBP, havendo uma correlação positiva entre o IMC e o GHBP, tanto em adultos como em crianças⁷¹. A obesidade aumenta a taxa de crescimento linear, apesar da concentração reduzida de GH encontrada nos obesos, e o hormônio que é um forte candidato intermediário nesse metabolismo entre o crescimento e a gordura corpórea é a leptina⁷¹. Bjarnason et al., em 1997, observaram uma forte

correlação entre as concentrações séricas de GHBP e de leptina em crianças saudáveis e nas que nasceram pequenas para a idade gestacional, mas esta relação não se confirmou em crianças com DGH⁷¹.

Houve correlação positiva entre o IMC final e a leptina nos 15 pacientes, não confirmada separadamente em cada um dos grupos, o que pode ter ocorrido por interferência do “n”. A forte relação entre o índice de massa corpórea e a leptina é bem conhecida⁷⁷. Roth et al. encontraram leptinemia significativamente elevada em 11 crianças e adolescentes portadores de CF, com correlação positiva com o IMC destes pacientes⁷⁸. A leptina tem sido associada com o controle do peso corpóreo e possivelmente afeta a sensibilidade à insulina, sendo o índice HOMA positivamente correlacionado a ela, independentemente da idade, sexo, IMC, estadios de Tanner e triglicerídeos. A concentração plasmática de leptina em adolescentes pode ser um preditor do desenvolvimento da síndrome metabólica e doenças cardiovasculares^{79,80}. A hiperinsulinemia aumenta a concentração de leptina (Boden) porque tem um papel estimulatório na sua secreção⁷⁷.

Não houve correlação entre os valores da leptina e os Z-VC 1 ($r^2 = 0,05$ e $P = 0,59$) e Z-VC 2 ($r^2 = 0,03$, $P = 0,69$ e $CI = 95\%$). Com os resultados que encontramos, não podemos afirmar que a leptina tenha interferido diretamente no crescimento sem GH dos nossos pacientes. O que podemos afirmar é que houve uma hiperleptinemia na amostra, que mais da metade dos pacientes apresentaram crescimento sem GH no primeiro ano após a primeira cirurgia, e que esta tendência se sustentou no segundo ano em alguns deles, apesar da diminuição da intensidade deste fenômeno no

segundo ano. Os outros hormônios relacionados ao crescimento avaliados (insulina e IGF-I) também não podem ser responsabilizados por esse crescimento. Não conseguimos provar a relação entre o IMC e o crescimento sem GH, apesar da tendência à obesidade em aproximadamente metade do grupo; no entanto, quando somamos o grupo 1 e 2, vemos que há correlação positiva entre a leptinemia e o IMC, o que mostra que o “n” pode ter interferido diretamente nestes resultados.

A leptina desempenha funções diretas ou indiretas sobre o crescimento e sobre o metabolismo lipídico, além do seu papel bem definido na manutenção do peso corpóreo. Em nossa casuística, os portadores de CF e hipopituitarismo mostram alterações em importantes setores, como: crescimento sem GH, obesidade, dislipidemia e hiperleptinemia. A hiperleptinemia registrada, revelou uma correlações positiva com o IMC, o que sugere que um número importante destes pacientes podem acabar por desenvolver alterações metabólicas inerentes a obesidade presente.

6. CONCLUSÕES

1. Houve correlação positiva entre os valores de leptina e o IMC nos pacientes portadores de CF e DGH.
2. Não houve correlação entre a leptina e a velocidade de crescimento nem no primeiro nem no segundo ano após a cirurgia dos pacientes com craniofaringioma e DGH.
3. Não houve correlação positiva entre o IGF-I e a leptina dos pacientes com CF e DGH não-tratados com hGH.
4. Não houve diferença estatística dos valores de leptina entre os grupos que recebiam e que não recebiam terapia de reposição com hGH.

7. ANEXOS

ANEXO I

Termo de consentimento informado

Prezado(a) senhor(a), como já lhe foi falado, o(a) seu(sua) filho(a) é portador de craniofaringioma. Seu(sua) filho(a) poderá, juntamente com outros pacientes portadores da mesma doença, ser avaliado(a) em relação a um hormônio chamado LEPTINA, que nunca foi investigado antes no craniofaringioma, mas que pode estar relacionado com alterações do crescimento das crianças e adolescentes que possuem esse tumor, além de outras alterações clínicas. A LEPTINA é um hormônio dosado no sangue, que será colhido juntamente com os outros exames, já colhidos habitualmente na rotina do seguimento laboratorial destes pacientes. Durante o acompanhamento, além das consultas médicas, em que serão determinados peso e estatura do paciente, será colhida uma única amostra de sangue, com seringas descartáveis (usadas apenas 1 vez), de uma veia sob a pele e em pequena quantidade. No local da picada da agulha, poderá sentir um pouco de dor e às vezes poderá ficar uma mancha roxa, que sumirá sozinha em poucos dias. Se conseguirmos identificar o papel da LEPTINA nos portadores de craniofaringioma, provavelmente haverá benefícios na condução desta doença. Se o(a) senhor(a) não quiser que seu filho participe da pesquisa, tem todo o direito de recusar e o tratamento dele(a) não será prejudicado. Se durante a pesquisa quiser desistir, não há problemas e será garantido o melhor tratamento possível para seu(sua) filho(a).

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar (a participação do(a) meu(a) filho(a)) do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20.....

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador (carimbo e nome legível)

ANEXO II

Instrumento I - coleta de dados e seguimento clínico e laboratorial.

Identificação:

Nome			
Endereço			
RGHC		Cuidador	
Sexo		Fone	
Nascimento		Grupo	

Histórico da doença⊗relativos ao diagnóstico:

Data		Idade	
Q.D.		Estatura alvo	
D.hormonal		Peso	
Sintomas		Estatura	

Cirurgias:

Data	Via	Intercorrências

Exames de imagem neurológica:

EXAME	DATA	Resultado

Exames complementares:

Exame	Data	Resultado
ECO		
USOM		
ESPERMOG		
DMO		

Testes dinâmicos:

0'							
15'							
30'							
45'							
60'							
90'							
120'							
180'							

Testes dinâmicos:

0'							
15'							
30'							
45'							
60'							
90'							
120'							
180'							

Testes dinâmicos:

0'							
15'							
30'							
45'							
60'							
90'							
120'							
180'							

ANEXO III

Intrumento II - Seguimento clínico:

[illegible]

ANEXO IV a

Valores de referência IGF-I (ng/dL)

Método Imunoradiométrico após extração álcool-ácido

Idade (anos)	Sexo Feminino		Sexo Masculino	
	Média	1DP	Média	1DP
3.0	152	57	219	92
3.5	182	78	238	106
4.0	203	89	248	111
4.5	218	94	251	109
5.0	231	96	250	104
5.5	242	96	246	97
6.0	254	96	241	90
6.5	267	97	237	85
7.0	283	100	235	82
7.5	301	105	235	80
8.0	322	113	240	82
8.5	345	121	249	87
9.0	370	131	262	95
9.5	395	141	280	105
10.0	421	151	302	118
10.5	446	160	328	131
11.0	469	167	358	146
11.5	490	171	390	160
12.0	507	173	423	173
12.5	521	172	457	185
13.0	530	167	488	193
13.5	535	161	517	200
14.0	535	154	540	202
14.5	531	146	555	199
15.0	524	140	560	192
15.5	514	138	552	179
16.0	505	145	528	162
16.5	497	163	485	139
17.0	494	198	420	113
18-20	368	106	489	207
20-23	289	110	420	115
23-25	275	93	321	106
25-30	253	107	237	81
30-40	218	76	212	102
40-50	180	48	180	48
50-70	154	49	154	49

ANEXO IV b

Valores referência IGFBP3 (mg/L)

Método Imunoradiométrico

Idade (anos)	Sexo Feminino			Sexo Masculino		
	< 2DP	Média	> 2DP	< 2DP	Média	> 2DP
0	1,04	1,87	3,38	1,04	1,87	3,38
1	1,11	2,06	3,82	1,11	2,06	3,82
2	1,25	2,15	3,72	1,25	2,15	3,72
3	1,18	2,2	4,11	1,18	2,2	4,11
4	1,58	2,32	3,41	1,58	2,32	3,41
5	1,79	2,63	3,86	1,79	2,63	3,86
6	1,86	2,86	4,4	1,86	2,86	4,4
7	1,7	3,33	6,52	2,19	3,91	6,99
8	2,37	3,48	5,1	2,5	3,84	5,9
9	2,26	3,6	5,73	0,57	3,41	20,27
10	1,83	3,24	5,74	2,37	3,98	6,69
11	2,04	3,4	5,65	2,49	4,54	8,26
12	2,17	3,67	6,2	2,07	4,41	9,39
13	2,62	4,33	7,18	2,26	4,13	7,56
14	1,95	4,35	9,74	2,59	4,25	6,95
15	1,49	4,03	10,85	2,71	4,33	6,92
16	3,43	4,84	6,82	3,22	4,57	6,48
17	2,06	4,15	8,35	2,18	4	7,33
18	3,23	4,81	7,15	1,85	4,08	9,01
19	2,49	4,75	9,05	2,05	4,22	8,68
20	3,21	4,55	6,45	2,45	4,4	7,91
21	2,41	4,43	8,14	2,41	4,43	8,14
22	2,65	4,64	8,11	2,65	4,64	8,11
23	2,74	4,62	7,81	2,74	4,62	7,81
24	2,45	3,89	6,19	2,45	3,89	6,19
25	2,24	3,91	6,82	2,24	3,91	6,82

8. REFERÊNCIAS

-
- ¹ Matushita, H. *Tratamento cirúrgico de craniofaringioma em crianças e adolescentes: avaliação de fatores de risco operatórios*. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia. 1991.
 - ² Sorva R. Children with craniofaringioma. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:597-592.
 - ³ Setian N, Dichtchekian V, Damiani D. Craniofaringioma: aspectos neuroendocrinológicos. *J. Ped.*1981;50(4): 144-6.
 - ⁴ Curtis J, Daneman D, Hoffman HJ, Ehrlich RM. The endocrine outcome after surgical removal of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 1994;21(suppl 1):24-27.
 - ⁵ Schoenle EJ, Zapf J, Prader A, Torresani T, Wender EA, Zachamann M. Replacement of growth hormone in normally growing GH-Deficient patients operated for craniofaringioma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(2):374-8.
 - ⁶ Thomsett MB, Conte FA, Kaplan SL, Grambach, MD. Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: Review of effect treatment in 42 patients. *The Journal of Pediatrics* 1980;l.97(5):728-735.
 - ⁷ Lyen KL, Grant DB. Endocrine function, morbidity, and mortality after surgery for craniopharyngioma. *Archives of Disease in Childhood*, 1982, 57, 837-841.
 - ⁸ Northfield DWC. Rathke-Pouch tumors. *Brain*, 80:293-312, 1957.
 - ⁹ De Ville CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequele of craniofaringioma. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:108-114.
 - ¹⁰ Serri O, Chik LC, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*, 2003;169(6):575-581.
 - ¹¹ Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal, transduction pathway and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine Reviews*, 1998;19(3):225-268.

-
- ¹² Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Seinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, function and clinical aspects. *Endocrine Reviews*, 1996;17(6):639-669.
- ¹³ De Ville CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BGR, Stanhope R. Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(7):2734-7.
- ¹⁴ Phillip M, Moran O, Lazar L. Growth without growth hormone. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2002;15:1267-1272.
- ¹⁵ Bucher H, Zapf J, Torresani T, Prader A, Froesch R, Illig R. Insuline-like growth factors I and II, prolactin, and insulin in 19 growth hormone-deficient children with excessive, normal, or decreased longitudinal growth after operation for craniopharyngioma. *The New England Journal of Medicine* 1983;309(19):1142-6.
- ¹⁶ Geffner ME. The growth without growth hormone syndrome. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America* 1996;25(3):649-663
- ¹⁷ Tiulpakov AN, Mazerkina NA, Brook CGD, Hindmarsh PC, Peterkova VA, Gorelyshev SK. Growth in children with craniopharyngioma following surgery. *Clin Endocrinol* 1998;49(6):733-738.
- ¹⁸ Filkenstein JW, Kreman J, Ludan A, et al. Sulfation factor (somatomedina): An explanation for continued growth in the absence of immunoassayable growth hormone in patients with hypothalamic tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;35:13.
- ¹⁹ Rillema JA, Etindi RN, Ofenstein JP et al. Mechanisms of prolactin action. In Knobil E, Neill J (eds). *The Physiology of reproduction*. New York, Raven press 1988, p2217. Apud Geffner (17).
- ²⁰ Kenny S, Guyda HJ, Wrigth JC, et al. Prolactin and somatomedina in hypopituitarism patients with "catch-up" growth following operation for craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:378.
- ²¹ Costin G, Kogut MD, Phillips LS, Daughaday WH. Craniopharyngioma: The role of insulin in promoting prospective growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42(2):370-379.
- ²² Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth – a review. *International Journal of Obesity* 2003;27:869-874.

-
- ²³ Gill MS, Toogood AA, Jones J, Clayton PE, Shalet SM. Serum leptin response to the acute and chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. *J. Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1288-1295. – Apud 28
- ²⁴ Roemmich, JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Pediatric Endocrinology* 1999;28(4)749-764.
- ²⁵ Wolthers OD, Heuck C, Skjaerbeak C. Diurnal Rhythm in Serum Leptin. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 1999;12(6)863-866.
- ²⁶ Brandão CMA, Lombardi MT, Hauache OM, Nishida SK, Vieira JGH. Serum leptin concentration during puberty in healthy non-obese adolescents. *Braz J. Med Biol Res* 2003;36(10)1293-6.
- ²⁷ Lissett CA, Clayton PE, Shalet SM. The acute leptin response to GH. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4412-5.
- ²⁸ Yagasaki Y, Yamaguchi T, Watahiki J, Konishi M, Katoh H, Maki K. The role of craniofacial growth in leptin deficient (ob/ob) mice. *Orthod Craniofacial Res* 6, 2003;233-241.
- ²⁹ Ahmad AM, Guzder MA, Wallace M, Thomas J, Fraser WD, Vora JJ. Circadian and ultradian rhythm and leptin pulsatility in adult GH deficiency: Effects of GH replacement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; In regards to:
- ³⁰ Marzullo P, Buckway C, Pratt KL, Colao A, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Leptin concentration in GH deficiency: the effect of GH insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2)540-5.
- ³¹ Dixtil VD, Mielenz M, Taub DD, Parvizi N. Leptin induces growth hormone secretion from peripheral blood mononuclear cells via a protein Kinase C and nitric oxide – dependent mechanism. *By The Endocrine Society Endocrinology* 2003 ; as doi 10.1210/ en. 2003-0600.
- ³² Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *Journal of bone and mineral research* 2002;17(6).
- ³³ Gat-Yablonski G, Ben-Ari T, Potievsky O, Moran O, Rshet R, Maor G, Segev V, Phillip M. Leptin reverses the inhibitory effect of caloric restriction on longitudinal growth. *Endocrinology* October 2,2003;1-25.
- ³⁴ Díaz PS, Fernández P. Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal. El coeficiente de correlación lineal de Pearson. *Cad Aten Primaria* 2001;2002;9:209-211. www.fisterra.com.

-
- ³⁵ Li H, Ji C, Wang W, Hu Y. A twin study for serum leptin, soluble leptin receptor, and free insulin-like growth factor-I in pubertal females. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90:3659-3664.2005.
- ³⁶ Weinzimer SA, Homan SA, Ferry RJ, Moshang T. Serum IGF-I and IGFBP-3 concentration do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours. *Clinical Endocrinology* 1999;51,339-345.
- ³⁷ Rodrigues AG, Tardelli AMD, Pierola IC. Testes dinâmicos. Apêndice – Tabelas, testes dinâmicos, Medicamentos em Endocrinologia. p118-136 In Monte O, Longui CA, Calliari LEP. *Endocrinologia para o pediatra*, 2ª Edição, Ed. Atheneu. 1998.
- ³⁸ Tillmann V, Buckler JMH, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JKH, Addison MG, Gill MS, Whatmore AJ, Clayton PE. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *JCE & M* 1997;82(2):531-5.
- ³⁹ Rosenfeld RG. Editorial: Is growth hormone deficiency a viable diagnosis? *JCE & M* 1997;82(2):349-351.
- ⁴⁰ HOMA Calculator v2.2 released 30 june 2004. *Diabetes Trial Unit*. The oxford Center for Diabetes, Endocrinology & Metabolism. <http://www.dtu.ox.ac.uk/homa/ondex.php>. Acessado em 29/03/2007.
- ⁴¹ Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Brás Endocrinol Metab* 2006;50(2):208-215.
- ⁴² Almeida CAN, Baptista MEC, Almeida GAN, Ferraz VEF. Obesidade infanto-juvenil: uma proposta de classificação clínica. *Pediatrics* (São Paulo) 2004;26(4):257-67.
- ⁴³ Ferreira AP, Oliveira CER, França NM. Metabolic syndrome and risc factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr* (Rio J) 2007;83(1)21-6.
- ⁴⁴ Barja SY, Artega LFA, Acosta BAM, Hodgson BMI. Resistencia insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico en niños obesos chilenos. *Rev. Méd. Chile* 2003;131:259-268.
- ⁴⁵ Bergamaschi DP. Fundamentos de Bioestatística – 2003. UFMT/Instituto de Saúde Coletiva/USP/Faculdade de Saúde Pública – Programa PQI/CAPES. Aula 4 – *Correlação e regressão linear simples*. http://www.fsp.usp.br/~denisepd/aula4_correlação.pdf. Acessado em 29/03/2007

-
- ⁴⁶ *Children's BMI-percentile-for-age Calculator*. From the USDARS Children's Nutrition Research Center at Baylor College of Medicine. <http://kidsnutrition.org/bodycomp/bmiz2.html>).
- ⁴⁷ Carlsson B, Ankaberg A, Rosberg S, Norjavaara E, Albertsson-Wikland K, Carlsson LMS. Serum leptin concentration in relation to pubertal development. *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:396-400.
- ⁴⁸ [Http://biol10.biol.umontreal.ca/BIO2041/pdf/Correction Welch.pdf](http://biol10.biol.umontreal.ca/BIO2041/pdf/Correction%20Welch.pdf).
- ⁴⁹ Alexopoulou O, Beguim CL, Nayer D, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnostics and during follow-up in adult patients. *European Journal of Endocrinology*, 2004;150:1-8.
- ⁵⁰ Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Second Edition. Standfor University Press; 1959.
- ⁵¹ Tershakovec AM, Rader DJ. Distúrbios do metabolismo e transporte das lipoproteínas. In Nelson textbook of pediatrics, 17th ed , 2005. Ed Elsevier. Parte X, *Doenças Metabólicas*. Cap 75 Defeitos do Metabolismo dos lipídeos. p.478.
- ⁵² Shimakura S. *Teste de Kurskal-Wallis*. [Http://leg.ufpr.br/~silvia/CE701/node89.html](http://leg.ufpr.br/~silvia/CE701/node89.html) Consultado em 12/04/2007.
- ⁵³ *Key Questions around introduction of the new and revised growth charts for Victorian children* (CDC 2000 Growth Charts). <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
- ⁵⁴ Karavitari N, Cudlip S, Adams CBT, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocrine Reviews* 2006;27(4):371-397.
- ⁵⁵ Carmel PW, Antunes JL, Chang CH. Craniopharyngiomas in children. *Neurosurgery* 1982;11(3):382-388.
- ⁵⁶ Rocco CD, Caldarelli M, Tamburrini G, Massimi L. Surgical management of craniopharyngiomas – experience with a pediatric series. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2006;19:355-366.
- ⁵⁷ De Ville CJ, David B, Kendall BE, Brian GR, Neville GR, Stanhope R, Watkins KE, Hayward RD. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg* 1996;85:73-81.
- ⁵⁸ Kenny FM, Iturzaeta NF, Mintz D, Drash A, Garces LY, Susen A, Askari HA. Iatrogenic hypopituitarism in craniopharyngioma: Unexplained catch-up growth in the children. *The Journal of Pediatrics* 1968;72(6):766-775.

-
- ⁵⁹ Banna M, Hoare RD, Stanley P, Till K. Craniopharyngioma in children. *The Journal of Pediatrics* 1973;83(5):781-785.
- ⁶⁰ Mason OW, Krawiecki N, Meacham LR. The use of dextroamphetamine to treat obesity and hyperphagia in children treated for craniopharyngioma. *Arch Pediatr Adolesc Méd* 2002;156:887-892.
- ⁶¹ Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cwell CT. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(1):81-86.
- ⁶² Frohman LA, Bernardis LL. Growth hormone and insulin levels in weanling rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Neuroendocrinology* 1968;82:1125-1132.
- ⁶³ Frohman LA, Bernardis LL, Schnatz JD, Burek L. Plasma insulin and triglyceride levels after hypothalamic lesions in weanling rats. *American Journal of Physiology* 1969;216(6):1496-1501.
- ⁶⁴ Frohman LA, Bernardis LL. Growth hormone and insulin levels in weanling rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Neuroendocrinology* 1970;6:319-328.
- ⁶⁵ Beshyah SA, Henderson A, Niththyananthan R, Skinner E, Anyaoku A, Richmond W, Shap P, Johnston DG. The effects of short and long term growth hormone replacement therapy in hypopituitarismo adults on lipid metabolism and carbohydrate tolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995;80(2):356-363.
- ⁶⁶ Souza MLA, Lima MDA. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. *J Brás Patol Méd Lab* 2005;41(4):237-43.
- ⁶⁷ Damiani, D. Obesidade infanto-juvenil: uma proposta de classificação clínica – Carta ao Editor. *Pediatria* (São Paulo) 2004;26(3):140-50.
- ⁶⁸ Kearney T, Gallegos CN, Chrisoulidou A, Gray R, Bannister P, Venkatesan S, Johnston DG. Hypopituitarism is associated with triglyceride enrichment if very low-density lipoprotein. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(8):3900-3906.
- ⁶⁹ Twickler TB, Prinsen HCMT, Vries WRde, Koppeschaar HPF, Sain-van der Celder MGM. Analysis of the separate secretion of very low density lipoprotein (VLDL)-1 and VLDL-2 by the liver will be a principal factor in resolving the proatherogenic lipoprotein profile in hypopituitarism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(4):1907-1912.

-
- ⁷⁰ Abdu TAM, Nearyt R, Elhaad TA, Akber M, Claytin RN. Coronary risk in growth hormone deficient hipopituitary adults: increase predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clinical Endocrinology* 2001;55:209-216.
- ⁷¹ Bjarnason R, Boguszewski M, Dahlgren J, Gelande L, Krström B, Rosberg S, Carlsson B, Abertsson-Wikland K, Carlsson MS. Leptin levels are strongly correlated with those of GH-binding protein in prepubertal children. *European Journal of Endocrinology* 1997;137:68-73.
- ⁷² Büyükgebiz B, Öztürk Y, Yilmaz S, Arslan N. Serum leptin concentration in children with mild-to-moderate protein-energy malnutrition. *Pediatrics International* 2003;45:550-554.
- ⁷³ Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J, Carlsson B, Rosberg S, Carlsson L, Wikland AK, Norjavaara E. Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in health children, and follow a gender-specific pattern. *European Journal of Endocrinology* 2001;145:43-51.
- ⁷⁴ Auwerx J, Staels B. Leptin. *The Lancet* 1998;351(9104):737-742.
- ⁷⁵ Frederich R, Hu S, Raymond N, Pomeroy C. Leptin in anorexia nervosa and bulimia nervosa: importance of assay technique and method of interpretation. *J Lab Clin Med* 2002;139(2):72-79.
- ⁷⁶ Randeve HS, Murray RD, Lewandowski KC, O'Callaghan CJ, Shalet ST. Differential effect of GH replacement on the components of the leptin system in GH-deficient individuals. *The Journal of Clinical & Metabolism* 2002;87(2):798-804.
- ⁷⁷ Luizzi A, Saivá G, Tagliaferri M, Lucantoni R, Berselli ME, De Médici C, Viberti GC. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *International Journal of Obesity* 1999;26:1066-1073.
- ⁷⁸ Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schröter and Leonhardt U. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hiperleptinemia and a failure in the downregulation of appetite. *European Journal of Endocrinology* 1998;138:89-91.
- ⁷⁹ Huang K-C, Lin RCY, Kormas N, Lee L-T, Chen C-Y, Gill TP, Caterson ID. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *International Journal of Obesity* 2004;28:470-475.
- ⁸⁰ Boden G, Chen X, Kolaczynski JW and Polansk M. Effects of prolonged hiperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest* 1997;100:1107-1113.