

NAIANA BITTENCOURT DE SÁ

**ALTERAÇÕES NEURORRADIOLÓGICAS EM PACIENTES
COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis – SC
Universidade Federal de Santa Catarina
2006**

NAIANA BITTENCOURT DE SÁ

**ALTERAÇÕES NEURORRADIOLÓGICAS EM PACIENTES
COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Marilza Leal Nascimento

Co-orientador: Dr. Paulo César Alves Silva

Florianópolis – SC

Universidade Federal de Santa Catarina

2006

DEDICATÓRIA

Ao olhar de felicidade e orgulho de meus pais há 6 anos e que até hoje me dá forças.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, saúde e por ter aqueles que amo ao meu lado.

A meu pai Alamiro, modelo de caráter e sempre meu “pai herói”.

À minha mãe Jussara, por todo amor, amizade e apoio durante a construção deste trabalho.

A meu irmão Alexandre, por toda a amizade e carinho pela sua “mana”.

Agradeço a meu namorado Philipe, pelo seu amor e compreensão, por não medir forças para me ver sorrir e por todo incentivo durante este trabalho.

À Dra. Marilza, por todos os ensinamentos e sugestões. Serei sempre grata por sua dedicação e orientação.

Ao Dr. Paulo César e Dra. Denise, por suas sugestões e apoio ao trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram para conclusão deste estudo.

RESUMO

Introdução: A deficiência de hormônio de crescimento em crianças caracteriza-se pela presença da estatura abaixo da esperada, segmentos corpóreos proporcionais, velocidade de crescimento ($>2DP$) baixa e idade óssea atrasada.

Objetivo: Identificar a frequência e os tipos de alterações observadas à tomografia computadorizada ou ressonância magnética em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Métodos: Foram analisados 115 prontuários de pacientes com deficiência de hormônio de crescimento, atendidos no HIJG, que realizaram exames de imagem. As variáveis verificadas foram: sexo, procedência, idade no momento do diagnóstico, resultados de exames de imagem.

Resultados: Entre as 115 crianças analisadas, 61,7% eram do sexo masculino. Segundo a faixa etária 54% eram escolares no momento do diagnóstico. 53% das crianças estudadas eram procedentes de Florianópolis. Apresentaram alterações 54,7% dos casos estudados, sendo que 31,7% destas foram hipoplasia hipofisária. Em 47,2% dos casos, havia mais de uma alteração ao exame de imagem, sendo que em 56,2% foi encontrada a concomitância de alterações da haste hipofisária com neurohipófise ectópica e hipoplasia hipofisária.

Conclusões: A deficiência de hormônio de crescimento em crianças ocorre principalmente em meninos. O diagnóstico é mais comumente realizado na idade escolar, sendo que o melhor exame de imagem para avaliação da região hipofisária é a ressonância magnética. A hipoplasia hipofisária e a neuro-hipófise ectópica são as alterações mais encontradas à ressonância magnética ou tomografia computadorizada.

ABSTRACT

Background: Growth hormone deficiency is characterized by the presence of short stature, proportional bodily segments, decreased growth velocity and delayed bone age.

Objective: To identify the type and frequency of cranial computed tomography(CT) or magnetic resonance(MR) imaging anomalies in children with growth hormone deficiency examined at the Joana de Gusmão Pediatric Hospital in Florianópolis, Santa Catarina., from January 1995 until October 2005

Method: Medical records of 115 children with growth hormone deficiency with MR or TC were analysed and the frequency of alterations, its type and some epidemiological characteristics were identified

Results The diagnosed age varied from 2 to 16 years old, being more common amongst the school age ones (53,5%). Boys were more affected (62%). Magnetic resonance was abnormal in 54,7% of the patients. Among those patients whose magnetic resonance images were altered, 31,7% had pituitary hypoplasia.

Conclusions: Growth hormone deficiency affects mainly boys. The school age is the most common age of diagnosis, and MR is the modality of choice for the diagnosis of abnormalities of the sellar region. The most frequent defects observed using magnetic resonance imaging are anterior pituitary hypoplasia and ectopic posterior pituitary lobe.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| FALSA FOLHA DE ROSTO | i |
| FOLHA DE ROSTO | ii |
| DEDICATÓRIA | iii |
| AGRADECIMENTOS | iv |
| RESUMO | v |
| ABSTRACT | vi |
| SUMÁRIO | vii |
| | |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 OBJETIVO | 5 |
| 3 METODOLOGIA | 6 |
| 3.1 Tipo de estudo | 6 |
| 3.2 População de estudo | 6 |
| 3.3 Procedimentos | 6 |
| 3.4 Análise dos dados | 8 |
| 4 RESULTADOS | 9 |
| 5 DISCUSSÃO | 16 |
| 6 CONCLUSÕES | 21 |
| | |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 22 |
| NORMAS ADOTADAS | 27 |
| APÊNDICE | 28 |

1 INTRODUÇÃO

O crescimento envolve todos os processos que permitem a evolução desde a formação do ovo, a partir de sua fertilização, até a idade adulta.¹ O controle do crescimento é bastante complexo e influenciado por diversos sistemas.

O Sistema Nervoso Central (SNC), representado principalmente pelo hipotálamo e hipófise, e os órgãos-alvo que agem em conjunto, integrando harmoniosamente os inúmeros processos secretórios. Estes agem por mecanismos multifatoriais e dependentes de uma comunicação humoral, que se auto-regula por retro-alimentação. Este eixo funciona no sentido de manter a constância do meio interno, proporcionando regulação da temperatura corporal, disponibilidade de substratos energéticos e estruturais, interagindo com o meio ambiente, gerando padrões funcionais, controlando eventos relacionados à reprodução da espécie e controlando o crescimento físico do indivíduo.²⁻⁴

Na Grécia antiga, segundo Schreiber, já se acreditava que a haste hipofisária teria uma função de transportar produtos de conversão do spiritus vitalis do sangue para o spiritus animalis no cérebro.

Renné Descartes parece ter sido o primeiro a reconhecer o cérebro como órgão de integração de funções mentais e corporais.

Os avanços obtidos em diversas áreas da medicina, como neurorradiologia, fisiologia celular, imuno-histoquímica e biologia molecular, vem proporcionando a elucidação do verdadeiro papel da haste hipofisária em neuroendocrinologia.⁵⁻¹⁰

O hipotálamo, apesar de constituir menos de 1% do volume cerebral, é um centro de grande importância fisiológica para a integração somato-visceral. Esta importância torna-se evidente pelo fato de não haver função no organismo, que direta ou indiretamente não seja controlada pelo hipotálamo.¹¹

A hipófise é a glândula responsável pela conexão dos dois grandes sistemas homeostáticos do organismo, o sistema nervoso central e o sistema endócrino, sendo a haste hipofisária e a eminência média as estruturas anatômicas mais diretamente responsáveis por esta conexão.¹ Localiza-se no interior da sela turca, no osso esfenoide na base do crânio, sendo conectada pelo hipotálamo pela haste hipofisária, que passa por um hiato presente no

diafragma selar. A glândula é dividida em dois lobos, o lobo anterior ou adeno-hipófise, constituindo 80% do volume total da glândula, e o lobo posterior ou neuro-hipófise.²

Embriologicamente, a hipófise anterior é derivada da bolsa de Rathke, formada como uma invaginação do ectoderma oral. Subseqüentemente a bolsa migra e encontra o neuroectoderma, formando a hipófise posterior, ou neuro-hipófise.^{3 12}

A adeno-hipófise pode ser dividida em três partes: pars tuberalis, pars intermedia e pars distalis. A pars tuberalis corresponde a uma delicada faixa de tecido hipofisário em íntima associação com a eminência mediana e o infundíbulo hipofisário anterior, permeada por numerosos capilares do plexo vascular porta-hipofisário. Apesar de aparentemente não ter função endócrina, pode servir como tecido hipofisário funcionante de reserva em casos de hipofisectomia.^{13,14}

A adeno-hipófise é responsável pela secreção de hormônios como: hormônio adrenocorticotrópico (ACTH); hormônio estimulante da tireóide (TSH); hormônio luteinizante (LH); hormônio folículo-estimulante (FSH); prolactina e hormônio do crescimento(HC).¹⁵

A secreção de cada um dos hormônios da adeno-hipófise pode aumentar ou diminuir sob comando hipotalâmico, através dos fatores hipotalâmicos, como o fator de liberação da somatotropina (GRF) que estimula a secreção do hormônio do crescimento.¹

O crescimento é um processo dinâmico que sofre a influência de fatores genéticos e ambientais.¹⁵ Vários hormônios atuam no crescimento, seja estimulando-o, tais como o HC, hormônios tireoideanos, gonadais e das paratireóides, glucagon, vitamina D, insulina e alguns peptídeos, principalmente o fator de crescimento insulina-símile (IGF-1), ou limitando-o, como os glicocorticóides.¹³

Concentrações adequadas de fatores de crescimento e de substratos protéicos, calóricos, vitamínicos e minerais, aliados à atividade física, interagem para estimular o crescimento, Distúrbios alimentares e hormonais repercutem de forma negativa nos níveis de HC e IGF-1 e conseqüentemente no crescimento e desenvolvimento.^{13,15}

O crescimento estatural depende diretamente do crescimento linear dos ossos longos, principalmente na região da cartilagem de conjugação (cartilagem de crescimento).¹

O hormônio de crescimento é o peptídeo produzido em maior quantidade pela hipófise anterior, exercendo um papel de destaque no crescimento ósseo e dos tecidos moles, particularmente no período pós-natal.¹⁶ É um hormônio anabólico, indutor da síntese protéica. Suas ações são sobre a cartilagem e osso, acelerando o crescimento linear da cartilagem, sem a ocorrência de aumento da maturação epifisária e, portanto sem promover fechamento

premature das epífises. Atua no crescimento por dois mecanismos principais, estimulando a produção de IGF-1 e induz a expansão clonal e a diferenciação dos pré-condrócitos na placa de crescimento epifisária.^{1,17}

A produção deficiente de HC leva a um quadro de retardo de crescimento. A denominação hipopituitarismo refere-se a um grupo de doenças no qual a baixa estatura é o resultado final desta deficiência, sendo que pode ocorrer de forma isolada ou associada a outras trofinas hipofisárias. As alterações fenotípicas nas crianças com deficiência de hormônio de crescimento (DHC) muitas vezes são discretas, ocasionalmente levando ao diagnóstico tardio da doença.^{11,18}

O quadro clínico da deficiência de HC depende da idade de início, etiologia e gravidade da doença. Crianças com DHC estabelecida podem apresentar estatura abaixo da esperada pela altura dos pais, segmentos corpóreos proporcionais, e uma velocidade de crescimento (VC) baixa para sua idade cronológica. Nesses casos, sempre se observa um retardo significativo (abaixo de dois desvios padrões) na maturação esquelética (idade óssea atrasada).¹⁸ A baixa estatura por DHC pode ser a única manifestação da doença. Nos casos mais graves observam-se maxilares pequenos, face e crânio geralmente arredondados, voz com tonalidade fina, pescoço curto, pele e cabelos finos. Pode existir também predomínio de acúmulo de gordura troncular, mãos e pés pequenos, micropênis e criptorquidia.¹⁹⁻²¹

Na literatura pesquisada não há dados estatísticos brasileiros referentes à baixa estatura hipofisária. Contudo, por resultados da literatura médica de outros países, podemos considerá-la como entidade rara.^{1,12,22}

A deficiência de HC compreende causas congênitas ou adquiridas. Apenas um quarto dos casos tem etiologia definida.¹⁸ Alguns autores consideram as lesões do SNC como responsáveis por um terço dos casos de deficiência de hormônio de crescimento, e destes o mais freqüente é o craniofaringeoma.¹

Para o diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento além de uma anamnese e um exame físico rigorosos e avaliação da velocidade de crescimento, exames laboratoriais e de imagem devem ser realizados. Alguns exames são considerados essenciais, como a concentração sérica de tiroxina (T4) e TSH, IGF-1, testes de estímulo da secreção de HC, raio- X de mão e punho para avaliar a maturação óssea, entre outros.^{11,20,21}

Desde a virada do século, com o advento da radiografia, o estudo da sela túrcica e da hipófise passou a ser valorizado. A radiografia permaneceu como único método de avaliação durante muitas décadas, até a introdução da tomografia computadorizada (TC), que veio incrementar a capacidade de reconhecer e definir o normal e as variações do patológico.^{3,18}

Nos anos 80, com o advento da ressonância magnética (RM) houve um aumento importante na qualidade das imagens obtidas. A RM revolucionou a neurorradiologia, permitindo achados bem mais detalhados da região hipotálamo-hipofisária, tornando necessário o desenvolvimento de conhecimentos que permitam a correlação desses achados com a evolução clínica dos pacientes. Alterações da haste hipofisária, tais como espessamento, afinamento, interrupção abrupta e agenesia, têm sido, cada vez mais, descritas na literatura.^{2,7,23}

Devido a imprecisão freqüentemente inerente ao diagnóstico hormonal de DHC, sobretudo quando manifestação isolada, a imagem da região selar pela ressonância magnética é de grande auxílio para favorecer o diagnóstico de DHC.⁷

Com as técnicas de TC e RM, tem sido possível uma melhor delimitação das estruturas da região hipotálamo-hipofisária e conseqüentemente, um diagnóstico mais preciso de anormalidades da região selar.^{15,17,24}

Hoje, através desses exames de imagem, tem sido possível observar, nesses pacientes, anormalidades estruturais, que podem levar a tratamentos específicos.³

Este estudo foi proposto com o objetivo de identificar, a partir dos registros dos casos de DHC, as alterações neurorradiológicas observadas no pacientes com diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento atendidas, no Hospital Infantil Joana de Gusmão.

No Hospital Infantil Joana de Gusmão não há registro de pesquisas que avaliem a freqüência e o tipo destas anormalidades. É importante destacar que no Brasil há um número restrito de pesquisas sobre etiologia da deficiência de hormônio de crescimento.

2 OBJETIVO

Identificar os tipos de alterações observadas à tomografia computadorizada ou ressonância magnética de hipófise em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005, bem como, descrever alguns aspectos do perfil epidemiológico destes pacientes.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Pesquisa descritiva e retrospectiva.

3.2 População de estudo

Foram incluídos no estudo 115 pacientes atendidos pelo serviço de endocrinologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão localizado em Florianópolis, SC, diagnosticados com deficiência de hormônio de crescimento, no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005, e que realizaram ressonância magnética ou tomografia computadorizada de hipófise.

O critério de exclusão foi a não realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética de hipófise.

3.3 Procedimentos

Os nomes e registros dos pacientes foram obtidos no livro de registros de pacientes com diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento no serviço de endocrinologia pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005. Os dados foram coletados dos prontuários no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HIJG.

Foram verificadas as seguintes variáveis:

- Sexo;
- Procedência;
- Idade no momento do diagnóstico;
- Resultados de exames de imagem: tomografia computadorizada e ressonância magnética de hipófise.

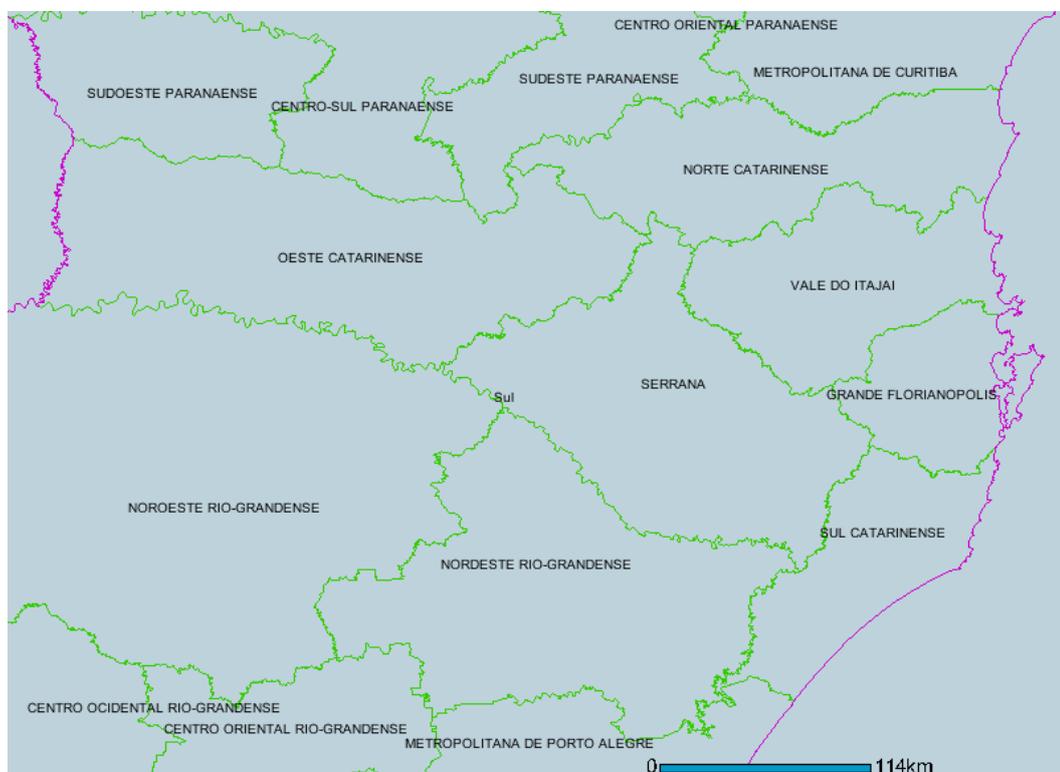
Todos os dados foram colhidos pelo pesquisador e registrados em ficha de coleta de dados previamente estabelecida (apêndice 1).

Para distribuição dos pacientes quanto à faixa etária ao diagnóstico, utilizou-se a classificação descrita por Marcondes et al,²⁵ conforme Quadro 1.

Quadro 1 – Classificação por faixa etária segundo Marcondes et al.²⁵

| | |
|------------------|------------------|
| Período neonatal | 0 a 28 dias |
| Lactente | 29 dias 2 anos |
| Pré-escolar | 2 6 anos |
| Escolar | 6 10 anos |
| Pré-puberal | 10 14 anos |
| Puberal | 14 16 anos |
| Pós-puberes | 16 20 anos |

Para distribuição dos pacientes segundo a procedência, utilizou-se a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE),²⁶ que divide o estado de Santa Catarina em seis mesorregiões: grande Florianópolis, vale do Itajaí, sul catarinense, região serrana, oeste catarinense e norte catarinense, conforme a Figura 1.



Fonte: IBGE – 2004

Figura 1: Mapa do estado de Santa Catarina de acordo com as mesorregiões.

O estudo foi delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde)^{27,28} e o projeto de estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do Hospital Infantil Joana de Gusmão, sendo registrado sob o número 017/05, em três de junho de 2005 .

3.4 Análise dos dados

Os dados obtidos foram estruturados em uma base de dados, utilizando-se o programa Epidata® 3.02, analisados e comparados com a literatura médica consultada. Os procedimentos estatísticos utilizados foram tabelas de frequência e as medidas descritivas (média e mediana).

4 RESULTADOS

Tabela 1 – Distribuição dos 115 casos de deficiência de hormônio de crescimento atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005, em relação ao sexo.

| Sexo | Casos de Deficiência de Hormônio de Crescimento | |
|-------------|--|----------|
| | n | % |
| Masculino | 71 | 61,7 |
| Feminino | 44 | 38,3 |
| Total | 115 | 100,0 |

Fonte: SAME do Hospital Infantil Joana de Gusmão,2005.

Tabela 2 – Distribuição dos casos de deficiência de hormônio de crescimento atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005, segundo a faixa etária no momento do diagnóstico.

| Grupo Etário | Casos de Deficiência de Hormônio de Crescimento | |
|---------------------|--|--------------|
| | n | % |
| Pré-escolar | 35 | 30,4 |
| Escolar | 62 | 54,0 |
| Pré-puberal | 15 | 13,0 |
| Puberal | 3 | 3,0 |
| Total | 115 | 100,0 |

Fonte: SAME do Hospital Infantil Joana de Gusmão, 2005.

Não houve casos entre neonatos e lactentes.

A média de idade dos pacientes ao diagnóstico foi de 8,4 anos, com idades variando de 2 a 16 anos. A mediana encontrada foi de 9 anos.

Tabela 3 – Distribuição dos casos de deficiência de hormônio de crescimento, atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005, segundo sua procedência.

| Mesorregião Geográfica | Casos de Deficiência de Hormônio de Crescimento | |
|-------------------------------|--|--------------|
| | n | % |
| Sul Catarinense | 28 | 24,3 |
| Grande Florianópolis | 61 | 53,0 |
| Oeste Catarinense | 9 | 7,8 |
| Serra | 5 | 4,4 |
| Norte | 4 | 3,5 |
| Vale do Itajaí | 8 | 7,0 |
| Total | 115 | 100,0 |

Fonte: SAME do Hospital Infantil Joana de Gusmão, 2005.

Tabela 4 – Frequência de alterações neurorradiológicas à ressonância magnética ou tomografia computadorizada de hipófise em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005.

| Casos de Deficiência de Hormônio de Crescimento | | |
|--|----------|----------|
| Alterações à RM ou TC | n | % |
| Sim | 63 | 54,7 |
| Não | 52 | 45,3 |
| Total | 115 | 100,0 |

Fonte: SAME do Hospital Infantil Joana de Gusmão, 2005.

Tabela 5 – Distribuição das alterações neurorradiológicas encontradas aos exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada de hipófise em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005.

| Casos de Deficiência de Hormônio de Crescimento | | |
|--|----------|----------|
| Tipos de alterações à RM ou TC | n | % |
| Alterações da Haste Hipofisária | 15 | 24,0 |
| Neuro-hipófise Ectópica | 18 | 28,6 |
| Hipoplasia Hipofisária | 19 | 31,7 |
| Sela Vazia | 15 | 23,8 |
| Craniofaringeoma | 11 | 17,5 |
| Macroadenoma Hipofisário | 4 | 6,9 |
| Outras alterações | 6 | 10,3 |

Fonte: SAME do Hospital Infantil Joana de Gusmão, 2005.

Tabela 6 – Presença de mais de uma alteração neurorradiológica relacionadas à deficiência de hormônio de crescimento verificadas através de ressonância magnética e tomografia computadorizada de hipófise, em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005.

| Casos de Deficiência de Hormônio de Crescimento | | |
|--|----------|----------|
| Presença de duas ou mais alterações à RM ou TC | n | % |
| Sim | 25 | 43,1 |
| Não | 33 | 56,9 |
| Total | 58 | 100,0 |

Fonte: SAME do Hospital Infantil Joana de Gusmão, 2005.

Tabela 7 – Distribuição das alterações neurorradiológicas em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de janeiro de 1995 a outubro de 2005, que apresentaram mais de uma anormalidade à ressonância magnética e tomografia computadorizada de hipófise.

| Tipos de alterações à RM ou TC de hipófise | Casos de Deficiência de Hormônio de Crescimento com 2 ou mais alterações em exames de imagem | |
|--|---|------------|
| | Nº | % |
| Alterações da Haste Hipofisária + Neuro-hipófise Ectópica + Hipoplasia Hipofisária | 9 | 56,2 |
| Neuro-hipófise Ectópica + Sela Vazia | 2 | 12,5 |
| Hipoplasia Hipofisária + Neuro-hipófise Ectópica | 2 | 12,5 |
| Outras alterações | 3 | 18,8 |
| Total | 16 | 100 |

Fonte: SAME do Hospital Infantil Joana de Gusmão, 2005.

5 DISCUSSÃO

A deficiência de hormônio de crescimento é uma endocrinopatia que causa comprometimento da estatura final em crianças. Sua freqüência está em torno de 1:4000 a 1:5000 nascimentos^{1,12}.

No Brasil, de acordo com a literatura pesquisada, não há dados estatísticos referentes ao número de crianças acometidas por esta deficiência.¹⁸

A deficiência de hormônio de crescimento é mais freqüente entre crianças do sexo masculino, sendo esta relação de 1,6:1 a 3:1.¹ No presente estudo, houve predominância de crianças com deficiência de hormônio de crescimento do sexo masculino(62%). Estes resultados estão de acordo com a literatura, sendo que a proporção obtida nesta pesquisa foi de 1,62: 1. (Tabela 1)

A idade da criança no momento do diagnóstico tem grande influência na obtenção de uma estatura final normal.¹¹. Nagel et al⁷ avaliaram 107 pacientes com deficiência de HC e observaram uma média de idade de 9,1 anos. Neste estudo, a média de idade ao diagnóstico foi de 8,4 anos (Tabela 2). A precocidade do diagnóstico implica na utilização de HC em doses e freqüência suficientes para um desenvolvimento estatural dentro dos padrões da normalidade.³

Todos os pacientes analisados eram procedentes do Estado de Santa Catarina, havendo predomínio de crianças da mesorregião da Grande Florianópolis (Tabela 3). Isto provavelmente pode ser explicado pelo fato do Hospital Infantil Joana de Gusmão estar localizado na mesma mesorregião, facilitando assim, o acesso a este centro de referência.

Em pacientes com baixa estatura e suspeita de deficiência de hormônio de crescimento, o estudo neurorradiológico por tomografia computadorizada ou ressonância magnética da região hipotálamo-hipofisária tem permitido identificar lesões destrutivas e alterações estruturais anatômicas que, na maioria das vezes, são indicadoras de deficiência permanente deste hormônio.^{18,23,29,30}

Em outras situações, o diagnóstico da deficiência pode ser difícil, sendo necessária uma investigação laboratorial dispendiosa e complexa, sendo que através de exames de imagem, este diagnóstico pode ser feito mais rapidamente.^{4,6,31-33}

Maghnie M. et al³⁴ realizaram estudo com o objetivo de comparar a eficácia da ressonância magnética e tomografia computadorizada em relação aos achados de anormalidades em crianças com deficiência de hormônio de crescimento. Foi verificada uma maior acurácia na avaliação da hipófise, haste hipofisária e outras lesões, como tumores. Bordalo et al⁴ referem-se à RM como melhor método para visualização de alterações da região hipotálamo-hipofisária. Zenaty et al³⁵ afirma que o estudo neurorradiológico através da RM apresenta-se como meio mais eficiente para prever a eficácia do tratamento com HC.

A ressonância magnética tem sido estabelecida como o método de imagem de escolha para o estudo da hipófise.^{18,29,36,37} Apesar da maior facilidade de acesso para realização da tomografia computadorizada e ao seu menor custo, a ressonância magnética mostra-se superior para visualização desta região.^{38,39} Uma das vantagens da RM em relação à TC está no fato de as imagens serem adquiridas de forma multiplanar, diferentemente da TC, em que são feitas reconstruções sagitais das imagens, o que pode levar a confusões no diagnóstico, principalmente quando são utilizados tomógrafos não-helicoidais e cortes com maior espessura. A RM apresenta maior sensibilidade para detectar pequenas alterações e não apresenta radiações ionizantes. Além disso, os artefatos na interface ar-osso-parênquima na região selar são menos comuns e menos relevantes nos exames de ressonância magnética que na tomografia computadorizada.^{2,23,38}

Em estudo realizado por Bordallo et al,⁴ foi observado que em 54% dos pacientes com diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento havia algum tipo de alteração à ressonância magnética ou tomografia computadorizada. Em Nagel, B. et al,⁷ 68% das crianças com esta deficiência apresentaram alterações aos exames de imagem. Outros estudos têm demonstrado números semelhantes, variando, principalmente de acordo com a rigidez dos critérios diagnósticos, entre 36% a 66%.²⁹ Neste estudo foi observado que 54% das crianças apresentaram alterações à ressonância magnética ou tomografia computadorizada, resultado semelhante aos verificados na literatura (Tabela 4).

Estudos recentes em crianças com velocidade de crescimento baixa, que sabidamente apresentam deficiência de hormônio de crescimento, mostram que a principal alteração encontrada à RM ou TC é a hipoplasia hipofisária, podendo esta estar ou não associada com ectopia de neuro-hipófise.^{4,18,29,31,40} A glândula é considerada hipoplásica quando sua altura máxima é menor que $-2 DP$, se comparada a controles normais.

Nagel ,P.et al,⁷ identificaram uma frequência de 15 - 33% de hipoplasia hipofisária. Maghnie et al³⁴ referem que 28% dos 33 pacientes estudados eram portadores de hipoplasia hipofisária. Zuccoli, G et al⁴¹ observaram que 33% das crianças estudadas apresentavam esta

alteração. No presente estudo foram encontrados, entre as 63 crianças que apresentaram anormalidades aos exames de imagem, 19 casos de hipoplasia hipofisária, o que representa 31,7% do total de anormalidades (Tabela 5).

A patogênese das alterações radiológicas associadas ao nanismo hipofisário ainda é controversa. Originalmente acreditava-se que seria conseqüente à ruptura traumática da haste hipofisária durante o parto.³ Uma alta incidência de partos pélvicos já foi observada neste grupo, porém a hipótese do trauma não explica estes achados em um percentual relativamente alto de pacientes com parto normal, nem explica uma outra característica encontrada em alguns subtipos de nanismos hipofisários, que consiste em hipoplasia hipofisária com neuro-hipófise normal.^{42,43}

Uma segunda hipótese, baseada no desenvolvimento embriológico anormal da adeno e da neuro-hipófise, foi proposta e vem sendo respaldada pelas descobertas genômicas na área da organogênese hipofisária.^{5,8,42,44}

A teoria mais aceita atualmente que explicaria alterações como hipoplasia hipofisária congênitas em crianças com deficiência de hormônio de crescimento, seria a de uma mal formação de estruturas de linha média envolvendo o eixo hipotálamo- hipofisário, com uma migração caudal insuficiente da neuro-hipófise e de seu plexo vascular em direção à sela túrcica. Com isso, o lobo anterior deixaria de receber parte do suprimento sangüíneo necessário para seu perfeito funcionamento e também parte dos fatores estimulantes hipotalâmicos que são carreados, normalmente, pelo sistema venoso portal, justificando-se as dimensões reduzidas do lobo anterior e a disfunção adeno-hipofisária.² Propõe-se, na literatura atual, que o nascimento pélvico não seja a causa de deficiência de hormônio de crescimento, como se acreditava anteriormente, e sim que o parto pélvico tenha o potencial de acentuar a gravidade desta endocrinopatia.⁴²

Um defeito durante a formação do hipotálamo e da hipófise também explicaria a presença de uma neuro-hipófise ectópica congênita. Na 8ª semana de gestação a hipófise separa-se em uma parte selar e outra faríngea, sendo que uma anomalia da histogênese poderia levar à formação de uma hipófise faringosselar.⁴⁵ Células hipofisárias podem ser encontradas ectopicamente nas leptomeninges das regiões da haste hipofisária e do hipotálamo.^{2,46}

Observou-se, nos casos analisados neste estudo, que a segunda maior freqüência entre as alterações encontradas aos exames de imagem foi a ectopia de neuro-hipófise. Esta ectopia é identificada como uma área de sinal hiperintenso próximo à eminência média hipotalâmica.⁴⁷

Vanelli et al,²⁴ em estudo realizado com 23 crianças, verificaram a presença de ectopia de neuro-hipófise em 39%. Na literatura, resultados de estudos semelhantes variam entre 40 e 86% de positividade para presença de ectopia de neuro-hipófise.^{7,18,29,36,48} A frequência de neuro-hipófise ectópica no presente estudo foi menor que a relatada na literatura. Entre as 58 crianças que apresentavam alterações à RM e TC, 18 delas (28,7%) possuíam esta alteração.

A associação de alterações aos exames de imagem mais comumente encontrada é a hipoplasia hipofisária, juntamente com neuro-hipófise ectópica e alterações da haste hipofisária.^{4,29} Bordallo et al⁴ observaram esta anormalidade em 70% dos casos com alterações à RM ou TC. No presente estudo 43,1% dos pacientes com alterações neurorradiológicas possuíam mais de uma anormalidade, sendo que em 56,2% destes casos foi encontrada essa associação (Tabelas 6 e 7) .

Sela túrcica vazia corresponde ao achado anatômico de uma glândula hipofisária acentuadamente achatada e de disposição laminar junto ao soalho, com o restante da sela preenchido por líquido cefalorraquidiano. Acredita-se que a origem desta anomalia seja um diafragma selar incompetente ou mesmo ausente, ou uma redução do volume intra-selar por cirurgias, necrose e outros, o que facilitaria a herniação do espaço subaracnóide supra-selar para o interior da cavidade selar.^{2,49,50}

Em estudo realizado por Bordallo et al⁴, foi observada a presença de sela vazia em 15% dos 37 pacientes estudados. Em estudo semelhante, mas com um número menor de casos analisados, constatou-se uma frequência de 50%⁵¹. No presente estudo, foi detectada a presença de sela túrcica parcialmente vazia ou vazia em 24 % dos pacientes, podendo ou não estar associada a outras alterações de imagem.

Em deficiências de hormônio de crescimento mais graves, associadas à diminuição da acuidade visual, alterações visuais ou sinais de aumento da pressão intracraniana deve ser considerado o diagnóstico de lesão estrutural neurológica, como o craniofaringeoma. O craniofaringeoma compreende de 7 a 13% dos tumores intracranianos na faixa etária abaixo dos 14 anos, sendo o tumor mais freqüente das regiões selar e supra-selar. O pico de incidência deste tumor é aos 7 anos de idade.^{2,15,52,53}

Acredita-se que o craniofaringeoma origina-se de remanescentes epiteliais da bolsa de Rathke. Sua estrutura é variável, desde simples cisto contendo líquido oleoso escuro até tumores sólidos, podendo variar de tamanho. Embora seja uma lesão benigna, torna-se potencialmente maligno devido à sua localização. Sua localização mais comum é a área supra selar, podendo estirar o quiasma óptico.^{1,3}

Os craniofaringeomas manifestam-se usualmente de modo lento e progressivo. A descoberta ocasional do tumor é freqüentemente descrita na literatura principalmente durante investigação de traumatismo craniano e investigação de deficiência de hormônio de crescimento. A freqüência de alterações endócrinas em pacientes com diagnóstico de craniofaringeoma varia de 39% a 53%.^{3,54,55}

Cukiert et al² sugerem que a alta incidência de alterações hormonais causadas pelos craniofaringeomas podem ser atribuídas à interferência destes na circulação porta da hipófise ou à compressão de centros hipotalâmicos ou de suas conexões

Em estudo realizado por Kemp SF et al⁵⁶ com 1087 crianças com deficiência de hormônio de crescimento, verificou a presença de craniofaringeoma em 14% dos casos.

A freqüência de crianças com deficiência de hormônio de crescimento, que apresentam como doença de base o craniofaringeoma pode variar de 7-18%⁵⁵⁻⁵⁷. Estes resultados foram semelhantes aos obtidos no presente estudo, sendo que entre os 58 pacientes que apresentaram alterações aos exames de imagem, 10 apresentaram craniofaringeoma, sendo esta freqüência de 17,2 %.

Os adenomas hipofisários podem se manifestar clinicamente como produtores de hormônios hipofisários, ou com sintomas de hipopituitarismo, principalmente nos casos de macroadenomas hipofisários, devido à compressão tumoral na glândula hipofisária. Estes podem se apresentar com um quadro de hipopituitarismo, cefaléia e alterações neurológicas.^{3,13,58} Em geral, os adenomas hipofisários são mais comuns em adultos, representando somente 1% dos tumores intracranianos em crianças.^{3,55}

No presente estudo foram observadas 4 crianças com macroadenoma hipofisário. Não foram encontrados, na literatura pesquisada, estudos que correlacionem a freqüência de macroadenomas em crianças com deficiência de hormônio de crescimento.

No Brasil, pesquisas descritivas ou analíticas relacionadas à deficiência de hormônio de crescimento em crianças são escassas. A maioria dos dados obtidos relacionados ao tema provém de literatura internacional. Estudos multicêntricos são necessários, pois além de fornecerem dados epidemiológicos, possibilitam maiores discussões sobre estratégias diagnósticas e terapêuticas para os pacientes portadores de deficiência de hormônio de crescimento.

O diagnóstico precoce da etiologia da deficiência de hormônio de crescimento, realizado principalmente através da RM, possibilita o adequado tratamento da doença de base.

6 CONCLUSÕES

A deficiência de hormônio de crescimento:

1. Ocorre principalmente no sexo masculino.
2. O diagnóstico é mais comumente realizado na idade escolar.
3. Em mais da metade dos casos observam-se alterações neurorradiológicas.
4. A hipoplasia hipofisária e a neuro-hipófise ectópica são as alterações mais encontradas em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento, podendo ou não estar associadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Setian N. Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. 2. São Paulo: Sarvier, 2002.
2. Cukiert A, Liberman B. Neuroendocrinologia Clínica e Cirúrgica. São Paulo: Lemos, 2002.
3. Sperling M. Pediatric Endocrinology. 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.
4. Bordallo MA, Tellerman LD, Bosignoli R, Oliveira FF, Gazolla FM, Madeira IR, et al. [Neuroradiological investigation in patients with idiopathic growth hormone deficiency]. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(3):223-8.
5. Binder G. Isolated growth hormone deficiency and the GH-1 gene: update 2002. *Horm Res* 2002;58 Suppl 3:2-6.
6. Bozzola M, Adamsbaum C, Biscaldi I, Zecca M, Cisternino M, Genovese E, et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(1):21-6.
7. Nagel BH, Palmbach M, Petersen D, Ranke MB. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *Eur J Pediatr* 1997;156(10):758-63.
8. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, Livadas S, Xekouki P, Maniati-Christidi M, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2200-6.
9. Argente J, Abusrewil SA, Bona G, Chiarelli F, Kelnar CJ, Skordis N. Isolated growth hormone deficiency in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 2:1003-8.
10. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. 2004; 363:1977-87.
11. Finberg S. Manual de clínica pediátrica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
12. Patkar D, Patankar T. MR imaging in children with ectopic pituitary gland and anterior hypopituitarism. *J Postgrad Med* 1999;45:81-85.

13. Wajchemberg B. Tratado de endocrinologia clínica. 1. São Paulo: Roca, 1994.
14. Anderson JR, Antoun N, Burnet N, Chatterjee K, Edwards O, Pickard JD, et al. Neurology of the pituitary gland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(6):703-21.
15. Monte O. Endocrinologia para o pediatra. São Paulo: Atheneu, 1998.
16. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006;82(963):24-30.
17. Ranke M. Growth hormone therapy -in KIGS- 10 years' experience. *J&J*, 1999.
18. Drummond J, Martins J. Alterações da haste hipofisária e suas implicações clínicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:458-466.
19. Lifshitz M. Pediatric endocrinology: a clinical guide. 3. New York: M. Dekker, 1996
20. Pinto G, Adan L, Souberbielle JC, Thalassinos C, Brunelle F, Brauner R. Idiopathic growth hormone deficiency: presentation, diagnostic and treatment during childhood. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999;60(3):224-31.
21. Shalet S, Toogood A. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine Reviews* 1998;19:203-223.
22. Fellner F, Triebe S, Hensen J, Baum U, Schmitt R, Flottemesch J, et al. [Neuro-MR-findings in primary panhypopituitarism]. *Rontgenpraxis* 1998;51(7):243-7.
23. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Schwarz M, Sulkes J, Pertzalan A. MR findings in growth hormone deficiency: correlation with severity of hypopituitarism. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(8):1495-9.
24. Vannelli S, Avataneo T, Benso L, Potenzoni F, Cirillo S, Mostert M, et al. Magnetic resonance and the diagnosis of short stature of hypothalamic-hypophyseal origin. *Acta Paediatr* 1993;82(2):155-61.
25. Marcondes E. Crescimento e desenvolvimento. *Sarvier* 1991; p. 35-63.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mapa de divisões territoriais. In: *Malha municipal digital 2001*. Rio de Janeiro: IBGE; 2005. Disponível em: www.ibge.gov.br.
27. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.196 de 10 out.1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União* 1996 out16;n. 201, seção 1: 21082-5.
28. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (BR). Diretrizes e normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [publicação on-line capturada em 14.set. 2005: 8 telas]. Disponível em: <http://www.cepsh.ufsc.br>.

29. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(9):1609-15.
30. Suzuki M, Matsui O, Ueda F, Matsushita T, Fujinaga Y, Kobayashi K, et al. Dynamic MR imaging for diagnosis of lesions adjacent to pituitary gland. *Eur J Radiol* 2005;53(2):159-67.
31. Kandemir N, Yordam N, Cila A, Besim A. Magnetic resonance imaging in growth hormone deficiency: relationship between endocrine function and morphological findings. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(2):171-8.
32. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Josefsberg Z, Pertzalan A. MR findings in hereditary isolated growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(9):1743-7.
33. Tillmann V, Tang VW, Price DA, Hughes DG, Wright NB, Clayton PE. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary axis in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(9):1577-83.
34. Maghnie M, Loche S, Cappa M. Pituitary magnetic resonance imaging in idiopathic and genetic growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1911; author reply 1911-2.
35. Zenaty D, Garel C, Limoni C, Czernichow P, Leger J. Presence of magnetic resonance imaging abnormalities of the hypothalamic-pituitary axis is a significant determinant of the first 3 years growth response to human growth hormone treatment in prepubertal children with nonacquired growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(5):647-52.
36. Arslanoglu I, Kutlu H, Isguven P, Tokus F, Isik K. Diagnostic value of pituitary MRI in differentiation of children with normal growth hormone secretion, isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(5):517-23.
37. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 2004;27(5):496-509.
38. Abernethy LJ. Imaging of the pituitary in children with growth disorders. *Eur J Radiol* 1998;26(2):102-8.
39. Zucchini S, di Natale B, Ambrosetto P, De Angelis R, Cacciari E, Chiumello G. Role of magnetic resonance imaging in hypothalamic-pituitary disorders. *Horm Res* 1995;44 Suppl 3:8-14.
40. Barros L, Ribeiro C, Bastos M, Rodrigues D, Moura C, Geraldés E, et al. [Craniocerebral imaging in children with short stature]. *Acta Med Port* 1997;10(5):361-5.
41. Zuccoli G, Ferrozzi F, Troiso A, Inverardi T, Ubaldi A, Ghizzoni L. [A magnetic resonance study of 39 children with different causes of short stature]. *Radiol Med (Torino)* 2000;100(1-2):17-20.

42. Kucharczyk W. Etiology of congenital growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(6):999-1000.
43. Triulzi F, Scotti G, di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M, et al. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. *Pediatrics* 1994;93(3):409-16.
44. Osorio MG, Marui S, Jorge AA, Latronico AC, Lo LS, Leite CC, et al. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):5076-84.
45. Hori A, Schmidt D, Kuebber S. Immunohistochemical survey of migration of human anterior pituitary cells in developmental, pathological, and clinical aspects: a review. *Microsc Res Tech* 1999;46(1):59-68.
46. Kandemir N, Cila A, Besim A, Yordam N. Magnetic resonance imaging (MRI) findings in isolated growth hormone deficiency. *Turk J Pediatr* 1998;40(3):385-92.
47. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2408-13.
48. Meszaros F, Vergesslich K, Riedl S, Hausler G, Frisch H. Posterior pituitary ectopy in children with idiopathic growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(6):629-35.
49. Chen Z, Wang J, Yan H, Shi Y. Magnetic resonance images of the hypothalamic-pituitary area in idiopathic growth deficiency. *Chin Med Sci J* 1997;12(2):121-5.
50. Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, Tani G, Carla G, Cicognani A, et al. Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):767-71.
51. Marwaha R, Menon PS, Jena A, Pant C, Sethi AK, Sapra ML. Hypothalamo-pituitary axis by magnetic resonance imaging in isolated growth hormone deficiency patients born by normal delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):654-9.

52. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(4):397-409.
53. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol* 2005;35(11):1045-55.
54. Halac I, Zimmerman D. Endocrine manifestations of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2005;21(8-9):640-8.
55. Johnsen DE, Woodruff WW, Allen IS, Cera PJ, Funkhouser GR, Coleman LL. MR imaging of the sellar and juxtaseellar regions. *Radiographics* 1991;11(5):727-58.
56. Kemp SF, Alter CA, Dana K, Baptista J, Blethen SL. Use of magnetic resonance imaging in short stature: data from National Cooperative Growth Study (NCGS) Substudy 8. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 Suppl 2:675-9.
57. Chong BW, Newton TH. Hypothalamic and pituitary pathology. *Radiol Clin North Am* 1993;31(5):1147-53.
58. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol* 2005;15(3):543-8.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado de acordo com a Normatização para Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina em 17 de novembro de 2005.

APÊNDICE

FICHA DE COLETA DE DADOS - PRONTUÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

N:

Nome:

Sexo: () M () F

Nascimento:

Registro:

Procedência:

2 IDADE NO MOMENTO DO DIAGNOSTICO:

3 VELOCIDADE DE CRESCIMENTO:

4 EXAMES:

RX:

Idade óssea:

Idade cronológica:

TC DE CRÂNIO:

Descrição:

RM DE CRÂNIO:

Descrição: