

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM**

BEATRIZ ZAGO GOMES

PATRÍCIA ALENCAR DE REZENDE

**PUBERDADE TARDIA CAUSADA POR UM TUMOR DE SISTEMA NERVOSO
CENTRAL: RELATO DE CASO**

VITÓRIA

2013

BEATRIZ ZAGO GOMES

PATRÍCIA ALENCAR DE REZENDE

**PUBERDADE TARDIA CAUSADA POR UM TUMOR DE SISTEMA NERVOSO
CENTRAL: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Joice Mara Pirondi Silva

VITÓRIA

2013

BEATRIZ ZAGO GOMES
PATRÍCIA ALENCAR DE REZENDE

**PUBERDADE TARDIA CAUSADA POR UM TUMOR DE SISTEMA NERVOSO
CENTRAL: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 10 de outubro de 2013.

COMISSÃO EXAMINADORA

Joice Mara Pironi Silva

Prof.(a) Joice Mara Pironi Silva
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória - EMESCAM
Orientadora

Aline Rocha Camporez

Prof.(a) Aline Rocha Camporez
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória - EMESCAM

Rosana Arpini C. Pagung
Cardiologista Pediatra
CRM-ES 4374

Prof.(a) Rosana Arpini Costa Pagung
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória - EMESCAM

Dedico este trabalho aos meus pais, meus exemplos de vida, ao meu irmão, companheiro de todas as horas, ao Mateus, pelo apoio e compreensão, à Patrícia, por compartilhar as angústias e alegrias na confecção deste projeto, e à Dr^a Joice Pirondi, que não mediu esforços para que este trabalho fosse realizado.

Beatriz Zago Gomes

Dedico esta conquista aos meus pais, pelo apoio incondicional, à minha irmã, pelo companheirismo, à minha dupla Bia, pela amizade e paciência e à Dr^a Joice, pela força e incentivo que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Patrícia Alencar de Rezende

RESUMO

O craniofaringioma é um tumor de natureza benigna, caracterizado por acometer crianças e adultos jovens, sendo a mais frequente neoplasia intracraniana não neuroepitelial neste grupo etário. Geralmente o tumor é restrito à região selar e ao III ventrículo, sendo classificado como tumor de baixo ou incerto potencial de malignização, mas, em decorrência da infiltração e frequente aderência ao sistema nervoso central, apresenta comportamento clínico muitas vezes desfavorável. As sequelas endocrinológicas ganham destaque devido ao importante impacto na qualidade de vida dos pacientes. O hipopituitarismo e a obesidade hipotalâmica são complicações comuns, sendo o tratamento desse tumor um grande desafio. Tratamentos com cirurgia, radioterapia e aplicação de drogas e radioisótopos intratumorais tem como objetivo aumentar as chances de cura e tentar minimizar as sequelas pós-operatórias. Este trabalho relata o caso de uma paciente de 14 anos com puberdade tardia causada por craniofaringioma, apresentando baixa estatura e ausência de caracteres sexuais secundários. O diagnóstico foi demonstrado por níveis de hormônio folículoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e estrogênio pré-puberes, presença de útero infantilizado à ultrassonografia (USG) pélvica, idade óssea diminuída em radiografia (RX) de mãos e punhos e formação expansiva na região selar/suprasselar, predominantemente cística, visualizada em exames de imagem. A paciente foi abordada cirurgicamente, com excisão completa do tumor e o diagnóstico de craniofaringioma adamantinoso foi confirmado pelo histopatológico. Entretanto, evoluiu no pós-operatório com incontinência urinária, sendo diagnosticada com pan-hipopituitarismo e prescrito Levotiroxina sódica 75mcg 01 comprimido em jejum, Prednisona 5mg 01 comprimido pela manhã e Acetato de Desmopressina tópico 0,1mg/ml 02 jatos em cada narina, com regressão completa dos sintomas. Apresenta-se ainda com atraso constitucional e está programado a reposição do hormônio do crescimento em consulta subsequente.

Palavras-chave: Craniofaringioma, Hipogonadismo; Hipopituitarismo; Puberdade Precoce; Sela Túcica.

ABSTRACT

Craniopharyngioma is an uncommon benign tumor, characterized by affecting children and young adults, being the most common non-neuroepithelial intracranial neoplasm in this age group. The neoplasm is usually confined to the sellar region and the third ventricle and therefore it is classified as a tumor of low or uncertain malignant potential, but due to frequent infiltration and adherence to the central nervous system, it often has an unfavorable clinical behavior. Endocrine after effects are highlighted due to their important impact on the quality of life of patients. Hypothalamic hypopituitarism and obesity are common complications, and optimal treatment of this tumor is a major challenge for neurosurgeons and endocrinologists. The combination of surgery, radiation, and application of radioisotopes and intratumoral drugs aims at maximizing the chances of cure with minimal complications. This paper reports the case of a 14-year-old patient with delayed puberty caused by craniopharyngioma, presenting short stature and lack of secondary sexual characteristics. The diagnosis was made based not only on the levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and pre-pubertal estrogen, but also in the presence of infantile uterus at pelvic ultrasonography, bone age decrease on radiography of the hands and wrists and an expansive, predominantly cystic, sellar/suprasellar, visualized on imaging. The patient was surgically treated with complete excision of the tumor and the diagnosis of craniopharyngioma adamantinomatous was confirmed by histopathology. However, postoperative urinary incontinence was developed, which was diagnosed as panhypopituitarism and it was prescribed levothyroxine sodium 75mcg 01 pill fasting, Prednisone 5 mg 01 pill in the morning and topical Desmopressin Acetate 0.1 mg/ml 02 jets in each nostril, with complete regression of symptoms. As the patient still presents constitutional delay, replacement of growth hormone is scheduled for the next medical appointment.

Keywords: Craniopharyngioma; Hypogonadism; Hypopituitarism; Precocious Puberty; Sella Turcica.

LISTA DE ABREVIações

- ACTH - Hormônio adenocorticotrófico
- Cm – Centímetros
- Cm³ - Centímetros cúbicos
- EMESCAM - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
- FSH - Hormônio folículo-estimulante
- GnRH hipotalâmico - Hormônio liberador de gonadotrofina
- GH - Hormônio do Crescimento
- HSCMV - Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
- ICF1- Fator de crescimento insulina-like 1
- ICFBP3 – Proteína ligadora do fator de crescimento insulina-like 1
- LH - Hormônio luteinizante
- Mcg - Microgramas
- Mcg/dl - Microgramas por decilitro
- Mcg/L - Microgramas por litro
- Mg - Miligramas
- Mg/dl - Miligramas por decilitro
- Mg/ml - Miligramas por mililitro
- Mm - Milímetros
- MUI/ml - Microunidades internacionais por mililitro
- Ng/dl - Nanogramas por decilitro
- Ng/ml - Nanogramas por mililitro
- Pg/dl - Picogramas por mililitro
- RNM - Ressonância Nuclear Magnética
- RX - Radiografia
- SNC - Sistema Nervoso Central
- T3 - Triiodotironina
- T4 livre - Tiroxina
- TC - Tomografia Computadorizada
- TSH- Hormônio tireoestimulante
- USG - Ultrassonografia
- VR - Valor de referência

1. INTRODUÇÃO

A puberdade tardia em meninas é caracterizada pela ausência de desenvolvimento de quaisquer características sexuais secundárias aos 13 anos, ausência de menarca aos 16 anos, ou aquelas que não apresentaram menarca decorridos cinco anos ou mais desde o início do desenvolvimento puberal (REBAR e NOVAK, 2008).

A puberdade tardia pode ocorrer por diversas causas como: anormalidades anatômicas do trato genital, atraso constitucional (causa mais comum), hipogonadismo hipergonadotrófico, hipogonadismo hipogonadotrófico, tumores do hipotálamo e da hipófise e outros distúrbios do sistema nervoso central (SNC) tais como anorexia nervosa, bulimia e a hiperprolactinemia (REBAR e NOVAK, 2008).

Segundo BORDALLO et al. (2011), os craniofaringiomas são neoplasias pouco frequentes, com uma incidência anual de 0,5 a 2 casos por 1 milhão de pessoas. Esses tumores são responsáveis por 1% a 3% de todos os tumores intracranianos e apresentam incidência com pico bimodal: a primeira entre 05 e 15 anos e a segunda na quinta década de vida, sem predileção por sexo. Geralmente são diagnosticados na infância ou adolescência, sendo a mais frequente neoplasia intracraniana não neuroepitelial na criança.

Os craniofaringiomas são tumores primários da região selar e de natureza histológica quase invariavelmente benigna, encapsulados e de consistência variável (sólidos e/ou císticos, com ou sem calcificações) (HAUPT et al., 2006). Cursam com crescimento por expansão causando efeito de massa local, frequentemente associado à compressão de vias ópticas, infiltração e aderência ao parênquima cerebral adjacente, fatos esses que dificultam sua ressecção cirúrgica (BORDALLO et al., 2011).

A exata etiologia dos craniofaringiomas permanece obscura, sendo alvo de várias teorias. A teoria mais aceita é a embriológica, que remete ao desenvolvimento da glândula hipofisária, no qual os tumores se originariam de resquícios da bolsa de Rathke, um divertículo ectodérmico, que por sua vez origina a adeno-hipófise. O canal craniofaringeo é formado pelo trajeto percorrido pela bolsa de Rathke ao

atravessar o osso esfenóide, até formar a adeno-hipófise rudimentar. As células que compõem o canal devem envolver ao longo do desenvolvimento embriológico, e quando isso não ocorre origina-se a neoplasia (ZADA et al., 2010).

De acordo com REBAR e NOVAK (2008), os craniofaringiomas podem ser assintomáticos até a segunda década de vida. Porém, quando sintomáticos, podem apresentar-se como cefaléia, distúrbios visuais, baixa estatura ou atraso do crescimento, puberdade tardia ou diabetes insípido. Ao exame físico em pacientes portadores deste tumor, é possível observar defeito do campo visual (hemianopsia bitemporal), atrofia óptica ou papiledema.

A avaliação hormonal é imprescindível para o diagnóstico do craniofaringioma. A análise completa da função hipofisária, com dosagem dos níveis de hormônio do crescimento (GH), cortisol, prolactina, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio tireoestimulante (TSH), triiodotironina (T3), tiroxina (T4 livre), deve ser realizada. O hemograma, a avaliação bioquímica e o coagulograma são necessários para programar o tratamento cirúrgico e para acompanhar alterações decorrentes das deficiências hormonais (BORDALLO et al., 2011).

As lesões da região hipofisária/hipotalâmica de qualquer natureza, poderão levar à deficiência na produção de hormônios hipofisários, seja por compressão ou destruição das suas células, ou por alterações do hipotálamo ou, ainda, da haste hipofisária que levem à interrupção do aporte dos hormônios hipotalâmicos (ARON et al., 2004). O GH costuma ser a primeira deficiência manifestada em qualquer lesão selar, seguida geralmente da deficiência gonadotrófica. A redução da produção e liberação do TSH e do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) geralmente acontece em quadro de hipopituitarismo mais grave (MELMED et al., 2003).

Nos casos de craniofaringioma os exames laboratoriais revelarão hipogonadismo, mas podem também revelar hiperprolactinemia, devido à interrupção da inibição da liberação de prolactina pela dopamina hipotalâmica. O exame radiológico pode expor um tumor cístico ou sólido com áreas de calcificação (REBAR e NOVAK, 2008).

A tomografia computadorizada (TC) parece ser o melhor método de imagem para avaliar a presença de calcificação intratumoral. A ressonância nuclear magnética (RNM) pode ser utilizada durante o pré-operatório com o objetivo de detalhar ainda mais a lesão e sua relação com as estruturas circunjacentes, além de permitir identificar a hipófise normal. Por meio de sequências ponderadas de T1 e T2, podemos ainda inferir sobre a invasividade do tumor (MULLER HL, 2008).

A opção terapêutica mais apropriada no tratamento de pacientes com craniofaringioma permanece sendo um assunto controverso na literatura. Mesmo após tratamento cirúrgico, são frequentes as recidivas, resultando em grande impacto sobre a morbimortalidade e qualidade de vida desses pacientes. As opções terapêuticas disponíveis descritas são a cirurgia, a radioterapia, além da aplicação de drogas e radioisótopos intratumorais. A terapia combinada tem como objetivo aumentar as chances de cura, entretanto ainda cursa com baixo impacto na ocorrência de recidiva (BORDALLO et al., 2011).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar um caso de puberdade tardia e tumor de SNC com descrição de um relato de caso.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A) Relatar um caso de puberdade tardia associada a um tumor do SNC em uma adolescente que faz acompanhamento ambulatorial em Hospital Filantrópico de Vitória-ES.

B) Ampliar o conhecimento desse tipo de tumor nesta área da medicina.

3. JUSTIFICATIVA

Dentre os tumores do SNC, os craniofaringiomas são caracterizados por acometerem crianças e adultos jovens, representando a neoplasia intracraniana não neuroepitelial mais frequente neste grupo etário.

A sintomatologia está intimamente relacionada com a localização da lesão, sendo as desordens neuroendócrinas as mais prevalentes em crianças.

Portanto, é necessária a abordagem da relação puberdade tardia/craniofaringioma, visando conscientizar a classe médica quanto à necessidade de diagnóstico e tratamento precoces, para conter possíveis complicações e possibilitar ao paciente uma melhora da qualidade de vida.

4. METODOLOGIA

4.1. TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo de relato de caso. Estudo do desenho: qualitativo.

4.2. LOCAL DO ESTUDO

Este estudo foi elaborado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), localizado na Rua Doutor João dos Santos Neves, 143, Vitória, ES.

4.3. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

O projeto do presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), no dia 28 de agosto de 2013, com o número de parecer 18103113.6.0000.5065.

4.5. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população foi constituída pela paciente C. C. M. S., que frequenta o ambulatório de Pediatria do HSCMV, desde 12 de Agosto de 2009, tendo esta e sua responsável legal sido esclarecidas quanto à natureza do trabalho e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A).

4.6. COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi feita a partir de análise do prontuário do sistema de informatização do HSCMV, banco de imagens do serviço supracitado e de entrevista pessoal com a paciente e sua responsável. Foi relatado o caso de uma paciente acompanhada no Serviço de Pediatria do HSCMV desde os 14 anos (agosto de 2009) atualmente com 18 anos de idade, com clínica de baixa estatura e puberdade tardia devido a uma neoplasia de sistema nervoso central.

5. RELATO DE CASO

5.1. ANAMNESE (realizada em agosto 2009)

IDENTIFICAÇÃO: C.C.M.S, 14 anos e 4 meses, sexo feminino, parda, solteira, natural e residente de Nova Venécia (E.S), estudante.

QUEIXA PRINCIPAL: "Ausência de pêlos e mamas"

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL: Acompanhante (2ª mãe adotiva) relata atraso constitucional da paciente, por meio de comparação com sua filha da mesma idade. Refere que a adolescente ainda não desenvolveu pêlos, mamas, e ainda não teve a menarca e encontra-se com estatura abaixo dos seus colegas.

ANTECEDENTES PESSOAIS FISIOLÓGICOS: Paciente nasceu a termo e de parto normal no Hospital de Barra de São Francisco. Peso ao nascimento de 3970 gramas. Acompanhante não soube relatar outros dados referentes ao parto e nascimento da paciente (é adotada, sendo a 1ª mãe adotiva falecida há 1 ano e não tem informações dos pais biológicos).

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA: Acompanhante refere que a 1ª mãe adotiva não levava a paciente a médicos e não realizava exames. Refere varicela na infância. Nega hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, alergias, cirurgias, internações, hemotransfusões e traumas.

HISTÓRIA FAMILIAR: Acompanhante relata que a mãe biológica tomou remédios para abortamento durante a gestação da paciente. Refere que a mãe biológica é hígida e possui mais três filhos (10, 19 e 20 anos), todos hígidos.

ASPECTOS PSICOSSOCIAIS: Reside em casa de alvenaria, com rede de esgoto, água tratada, coleta de lixo diária. Co-habita com 3 pessoas. Nega etilismo, tabagismo, uso de tatuagens e piercings e relações sexuais. Relata bom convívio familiar, inclusive com a irmã adotiva da mesma idade.

EXAME FÍSICO:

GERAL: Peso: 25,2 kilogramas (Kg), Altura: 134,8 centímetros (cm). Bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, hidratada, hipocorada (+/4+), anictérica, acianótica, sem linfonodos palpáveis e sem edema.

APARELHO CARDIOVASCULAR: Ictus palpável em 5º espaço intercostal, ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Frequência cardíaca de 110 batimentos por minuto. Pulsos periféricos amplos e simétricos.

APARELHO RESPIRATÓRIO: Tórax atípico, sem abaulamentos ou retrações, eupneica em ar ambiente, expansibilidade preservada, murmúrio vesicular fisiológico presente bilateralmente, frêmito tóraco-vocal normal, sem ruídos adventícios. Frequência respiratória de 20 incursões respiratórias por minuto.

ABDOME: Atípico, ruídos hidroaéreos presentes, timpânico à percussão, indolor à palpação superficial e profunda, espaço de Traube livre, sem massas ou visceromegalias.

CRITÉRIOS DE TANNER: M2P1

Percentil de altura/idade: <P3

Percentil de peso/idade: <P3

5.2 EXAMES PRÉVIOS

20/06/2008: Ultrassonografia (USG) abdominal: aspectos ecográficos sem alterações.

18/06/2009: TSH: 1,709 microunidades internacionais por mililitro (mUI/ml) (Valor de referência - VR: 0,350 - 5,500); T4 livre: 1,25 nanogramas por decilitro (ng/dl) (VR 0,70 - 2,00); FSH: 2,57 mUI/ml (VR em fase pré-puberal 0,1 - 3,00); LH 0,45 mUI/ml (VR em fase pré-puberal 0,02 - 3,00); Estrogênio (VR em fase pré-puberal até 20): 16,06 picogramas por mililitro (pg/ml); Cálcio sérico: 2,8 miligramas por decilitro

(mg/dl) (VR: 4 a 22); GH: 0,51 nanogramas por mililitro (ng/ml) (VR: até 10); Fator de crescimento insulina-like 1 (ICF1): 30,8 microgramas por litro (mcg/L) (VR: 74 a 388); Proteína ligadora do fator de crescimento insulina-like 1 (ICFBP3): 1,48 mcg/L (VR: 1,8 a 7,1).

19/08/2009: Radiografia (RX) de mãos e punhos (idade óssea): presente o processo unciforme do hamatus, que geralmente aparece aos 10 anos. Ainda não visualiza-se o sesamóide adutor e flexor do polegar, que no sexo feminino, costuma ocorrer aos 11 e 12 anos. Idade compatível com 10 anos.

14/10/2009: USG pélvica: útero infantil com proporção colo/corpo 1:1; volume total 2,9 centímetros cúbicos (cm³); ovário direito com 0,7 cm³, sem anormalidades; ovário esquerdo com 0,7 cm³, sem anormalidades.

19/10/2009: Cariótipo 46 XX.

30/03/2010: TC de Sela Túrcica: formação expansiva hipodensa selar e supra-selar de contornos regulares e paredes finas, apresentando pequeno foco de calcificação na sua parede pósterio-superior à direita e discreto realce periférico pelo meio de contraste. A lesão supracitada mede cerca de 2.0 x 1.5 x 1.2 cm. Sela turca levemente alargada. Seios cavernosos sem alterações.

30/03/2010: TC de Crânio: tronco cerebral e hemisférios cerebelares sem alterações. Quarto ventrículo de configuração anatômica. Valores de atenuação do parênquima cerebral dentro dos limites da normalidade, sem evidências de processos expansivos ou alterações vasculares. Núcleos da base e regiões capsulares sem alterações. Ventriculos laterais e terceiro ventrículo de topografia, forma e dimensões normais. Persistência do cavum de septo pelúcido. Cisternas, sulco e fissuras sem alterações. Nota: Formação expansiva hipodensa selar/supra-selar. As imagens podem ser vistas na Figura 1.

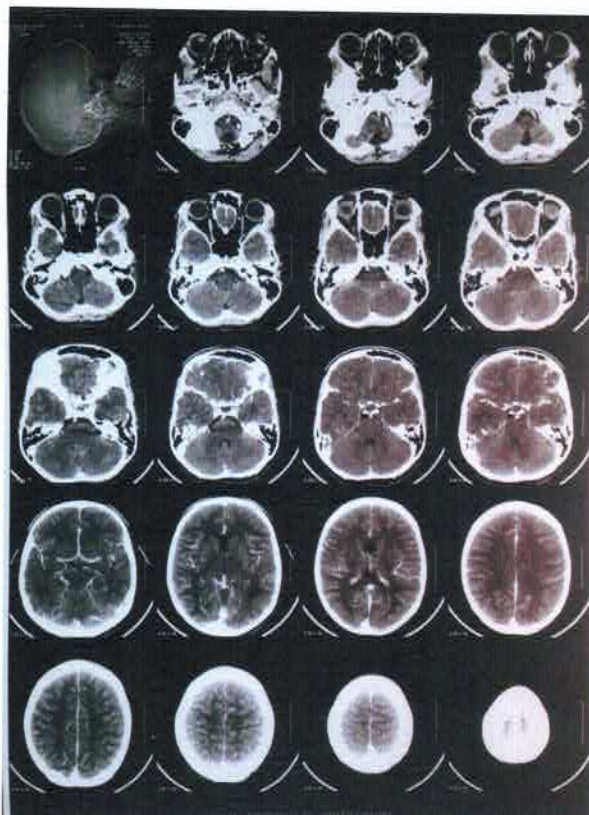


Figura 1: TC de sela túrcica de 30/03/2010 mostrando formação expansiva hipodensa selar e supra-selar de contornos regulares e paredes finas, com pequeno foco de calcificação.

27/07/2010: RNM do Crânio e de Sela Turca: formação heterogênea predominantemente cística localizada na região selar/suprasselar, que mede 2,0 x 1,0 x 1,4 cm nos seus maiores eixos. Esta lesão possui hipersinal espontâneo em T1, sinal heterogêneo em T2 (área central de hipersinal e áreas periféricas com hipossinal) e marcado hipossinal em sua borda anterior na sequência em T2, achado que é compatível com calcificação. Esta lesão determina aumento das dimensões da sela turca, e superiormente deslocamento do quiasma óptico. A haste infundibular e o lobo posterior da hipófise não foram adequadamente caracterizados no presente estudo, sendo que o lobo anterior aparentemente encontra-se deslocado ântero-superiormente. Lateralmente a lesão mantém proximidade com o segmento oftálmico das artérias carótidas internas, sem sinais de invasão dos seios

cavernosos. Após a administração endovenosa do meio de contraste paramagnético não foram evidenciadas áreas nítidas de realce, já que o tumor espontaneamente apresenta hipersinal em T1. Esse hipersinal em T1 pode estar relacionado a conteúdo hemático ou mais provavelmente a alto conteúdo protéico. A sequência "eco – planar" de difusão demonstra pequena área de restrição em meio a esta lesão selar/suprasselar. Não foram evidenciadas áreas de restrição à livre movimentação das moléculas de água no parênquima encefálico. Conclusão: formação expansiva na região selar/suprasselar, predominantemente cística com hipersinal em T1, achados que sugerem alto teor protéico. A possibilidade de craniofaringioma deve ser considerada.

5.3 DIAGNÓSTICO

Hipogonadismo Hipogonadotrófico por tumor hipofisário, sugestivo de craniofaringioma.

5.4 CONDUTA

Foram solicitados exames pré-operatórios, que não apresentaram alterações, sendo a paciente encaminhada para abordagem cirúrgica da lesão, após esclarecimento da família sobre gravidade do caso e dos riscos e benefícios inerentes à cirurgia.

5.5 ABORDAGEM CIRÚRGICA (16/08/2010)

A paciente foi submetida à abordagem cirúrgica em 16 de agosto de 2010, com incisão arciforme fronto-temporal direita, craniectomia temporal com microdissecção de lesão expansiva supra-selar, e hemostasia com fechamento por planos. O procedimento ocorreu sem intercorrências.

5.6 EXAMES PÓS-OPERATÓRIOS

18/08/2010: Histopatológico: múltiplos fragmentos de craniofaringioma adamantinomatoso com reação xantogranulomatosa.

24/08/2010: TC de crânio (pós-operatório de tumor cerebral): realizados cortes axiais com 2 milímetros (mm) de espessura e 6 mm de incremento na fossa posterior e com 10 mm de espessura e de incremento na região supratentorial, antes, durante e após a injeção venosa do meio de contraste. Craniectomia com reposição óssea fronto-temporal direito. Mínima coleção hipodensa subdural com aparente cápsula captante pelo meio de contraste situada adjacente a convexidade do lobo frontal direito subjacente a craniectomia. Área com baixos valores de atenuação, não expansiva e não captante pelo meio de contraste interessando a porção profunda do lobo frontal direito, sugerindo alterações por manipulação cirúrgica. Restante do parênquima cerebral homogêneo, sem áreas de captação anormal do meio de contraste. Núcleos da base e regiões capsulares sem anormalidades. Ventriculos supratentoriais de forma, volume e topografia normais. Hemisférios cerebelares homogêneos, sem áreas de captação anormal do meio de contraste. Quarto ventrículo e cisternas da base de aspecto anatômico.

05/10/2010: TSH: 0,08 mUI/ml (VR: 0,5 a 5,0); T4 livre: 0,87 ng/dl; LH 0,07 mUI/ml; GH: 0,16 ng/ml; ICFBP3: 1,04 mcg/L (VR: 1,8 a 7,1); Estradiol: 23 pg/ml; Cortisol: 8,3 microgramas por decilitro (mcg/dl) (VR: 4 a 22).

17/11/2011: RNM de Sela Turca: a sela turca apresenta conteúdo bastante heterogêneo, com áreas de marcado hipossinal na sequência "Fast Spin – eco" ponderada em T2 (podendo representar produtos de degradação sanguínea ou calcificação) e alguns focos de hipersinal espontâneo nas sequências T1 pré-contraste (sugerindo material de alto conteúdo protéico ou hemorrágico), sendo estas alterações provavelmente relacionados à manipulação cirúrgica prévia. O quiasma óptico encontra-se ligeiramente retraído inferiormente. Persistência dos cavuns vergae e do septo pelúcido (variação anatômica). Mínimo espessamento da mucosa de revestimento nos seios esfenoidais, sendo mais evidente no assoalho. A critério do médico assistente, manter controle evolutivo.

03/01/2012: Cortisol basal: 2,8 mcg/dl (VR: 6,2 a 19,4).

05/07/2012: RX de punho: paciente do sexo feminino com idade óssea compatível com 13 anos pelo método de Greulich e Pyle.

24/11/2012: USG abdominal total: estudo ecográfico sem alterações.

24/11/2012: USG pélvica: útero em anterversoflexão, infantil com relação corpo/colo de 1:1, ecotextura miometrial homogênea e normal, medindo 2,5 x 1,0 x 1,2 cm, nos sentidos longitudinal, ântero-posterior e transversa respectivamente, com volume estimado em 1,6 cm³. Eco endometrial linear. Ovários não visualizados. Ausência de massas e/ou coleções. Fundo de saco posterior livre. A Figura 2 mostra as imagens obtidas na USG pélvica.

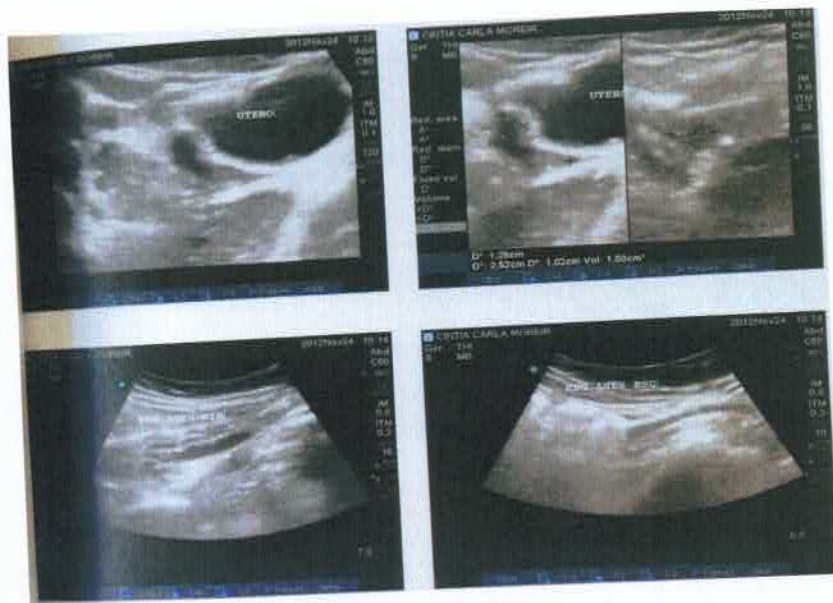


Figura 2: Imagens da USG pélvica realizada em 24 de novembro de 2012 mostrando ainda a imaturidade dos órgãos pélvicos, após mais de dois anos de ressecção cirúrgica de craniofaringioma.

04/01/2013: RNM do Crânio: exame de controle evolutivo pós-cirúrgico na região selar com sinais de ressecção parcial do tecido glandular hipofisário com pequeno remanescente junto à neurohipófise, sem evidência de massa ou lesão recidual

passível de detecção ao método. Parênquima encefálico sem evidência de anomalia de sinal significativa e cavidades ventriculares de calibre normal.

23/04/2013: FSH 0,4 mUI/ml; LH 0,1 mUI/ml; TSH 0,004 mUI/ml; T4 livre: 2,04 ng/dl.

12/06/2013: RX de mãos e punhos: paciente do sexo feminino com idade óssea compatível com 12 anos pelo método de Greulich e Pyle. Neste período a paciente tinha 18 anos de idade e mesmo com a ressecção do craniofaringioma aparentemente bem ressecado cirurgicamente, mantinha desenvolvimento pondero-estatural inferior ao esperado para a idade. A Figura 3 mostra a imagem do RX de mãos e punhos deste período.



Figura 3: Imagens da Raio X de mãos e punhos realizada em 12 de junho de 2013 mostrando idade óssea compatível com 12 anos de idade, em paciente com 18 anos de idade cronológica, após três anos de ressecção cirúrgica de craniofaringioma.

5.7 EVOLUÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Paciente evoluiu no pós-operatório de craniectomia com incontinência urinária. Foi diagnosticada com pan-hipopituitarismo após ressecção de tumor e prescrito: Levotiroxina sódica 75 microgramas (mcg) 01 comprimido em jejum, Prednisona 5

miligramas (mg) 01 comprimido pela manhã e Acetato de Desmopressina tópico 0,1miligramas por mililitro (mg/ml) 02 jatos em cada narina.

5.8 ACOMPANHAMENTO PÓS-OPERATÓRIO

25/06/13: Paciente hoje com 18 anos e 2 meses, encontra-se em acompanhamento de pan-hipopituitarismo no ambulatório de endocrinologia do HSCMV. Mantém uso das medicações prescritas e encontra-se sem queixas. Foi avaliada pelo neurocirurgião, que liberou o uso do GH, visto que já se passaram aproximadamente 03 anos da abordagem cirúrgica, sem evidências de recidiva tumoral nos exames de imagem e com possibilidade de crescimento pela radiografia de mão e punho (idade óssea de 12 anos). Solicitamos dosagem deste hormônio e foi programado o início da reposição hormonal para a próxima consulta. Estágio puberal atual: M2P1. A Figura 4 (A e B) mostra o aspecto geral e a altura na última consulta.



Figura 4 (A e B): Fotografia demonstrando o aspecto e a altura da paciente com 18 anos de idade, 03 anos após ressecção cirúrgica de craniofaringioma.

6. DISCUSSÃO

A puberdade é uma fase sensível nos aspectos psicológico, físico e social para ambos os sexos. Quando há alterações dentro da variante normal, cabe ao médico orientar e aconselhar o paciente e sua família. Na presença de desenvolvimento puberal patológico, a investigação da causa deverá ser feita por meio de testes diagnósticos específicos e o tratamento deverá ser iniciado o mais precoce possível. (BRAMSWIG; DUBBERS, 2009).

A puberdade começa com a ativação do sistema hipotálamo-hipófise-gonadal. Os hormônios GnRH hipotalâmico (hormônio liberador de gonadotrofina); as gonadotrofinas: LH e FSH; e os esteróides sexuais estradiol ou testosterona são responsáveis pelas manifestações da puberdade tanto externas (desenvolvimento das mamas e genital) quanto internas (útero, ovários e testículos) (BRAMSWIG; DUBBERS, 2009).

Segundo (BRAMSWIG; DUBBERS, 2009) quando a puberdade não ocorre espontaneamente, não é observado o desenvolvimento das características sexuais secundárias. Porém, os pêlos pubianos podem se desenvolver devido à secreção de hormônios adrenais, sem que ocorra ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

O hipogonadismo pode ser primário, secundário ou terciário, se a causa for gonadal, hipofisária ou hipotalâmica, respectivamente. A concentração dos hormônios LH e FSH estão baixos quando o distúrbio tem origem no hipotálamo ou na hipófise, caracterizando o hipogonadismo hipogonadotrófico; e estão altos quando a causa for ovariana, o que caracteriza o hipogonadismo hipergonadotrófico. Nos dois casos, o nível de hormônios gonadais (estrogênio) estará baixo, pois a maturação folicular não ocorre (BRAMSWIG; DUBBERS, 2009).

Dentre as causas hipofisárias, temos os craniofaringiomas que são tumores encapsulados, de origem epitelial, derivados do epitélio da bolsa de Rathke, caracterizados por acometerem crianças e adultos jovens, representando a neoplasia intracraniana não neuroepitelial mais frequente neste grupo etário, não

havendo distinção quanto ao sexo, e correspondendo a cerca de 1,2 a 4,6% de todos os tumores intracranianos (TORRES et al., 1999).

Dois tipos morfológicos são classicamente descritos: tipo adamantinoma e tipo papilar (epitelioma escamoso papilar), entretanto um tipo histológico de transição (forma mista) também pode ser encontrado. Na criança prevalece a forma adamantinosa, sendo o tipo papilar raramente relatado (BORDALLO et al., 2011).

Mais de 50% dos casos da variante adamantinomatosa acometem pacientes abaixo dos vinte anos de idade, sendo raros os casos relatados de pacientes neonatais apresentando craniofaringiomas (TORRES et al., 1999). A variante adamantinomatosa é caracterizada por cordões ou ninhos de epitélio escamoso multiestratificado. A presença de calcificações e conteúdo cístico acastanhado rico em colesterol, com textura similar a óleo de máquina, são características típicas dessa variante, geralmente ausentes no outro subtipo (BORDALLO et al., 2011).

O tipo papilar acomete quase que exclusivamente em pacientes adultos. Apresentam caráter bimodal, com moda de incidência nas primeiras duas décadas de vida e a outra entre a quarta e a quinta décadas (TORRES et al., 1999). Esta variante se apresenta como um cisto repleto de vegetações, histologicamente composto por cordões de epitélio pavimentoso formando papilas (BORDALLO et al., 2011).

Os craniofaringiomas localizam-se predominantemente na região selar, sendo que apenas 5% dos casos ficam limitados à sela túrcica. Ângulo cerebello-pontino, nervo óptico, osso esfenóide e faringe constituem sítios anatômicos raramente acometidos. A variante papilar freqüentemente compromete o terceiro ventrículo. Em cerca 30% dos casos observa-se disseminação por contiguidade para regiões anteriores e em 23% para fossa posterior (TORRES et al., 1999).

Os craniofaringiomas apresentam-se ao estudo anatomopatológico como tumores sólidos, com componente cístico variável; são neoplasias bem delimitadas, com superfície lisa; entretanto podem estar intimamente aderidos a estruturas vasculares e ao tecido cerebral adjacente (TORRES et al., 1999).

A sintomatologia exibida pelos pacientes portadores desta neoplasia está intimamente relacionada com a localização da lesão, sendo os distúrbios visuais, mais frequentes em adultos. Déficit cognitivo e alterações da personalidade podem ocorrer em até 50% dos casos, principalmente naqueles em que se evidencia invasão do terceiro ventrículo (TORRES et al., 1999).

Entre as manifestações não endócrinas, a hipertensão intracraniana decorrente de hidrocefalia por obstrução ao fluxo liquórico é, geralmente, a primeira alteração descrita em crianças. Disfunção hipotalâmica-hipofisária tem sido relatada em 52% a 95% dos pacientes, sendo a deficiência de hormônio do crescimento a alteração mais frequentemente observada, acometendo 75% dos casos (BORDALLO et al., 2011).

Deficiências de gonadotrofinas, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio tireoestimulante (TSH) ocorrem em 40%, 25% e 25% dos casos, respectivamente. Diabetes insípido ocorre em 17% dos pacientes já no pré-operatório, sendo irreversível em 80% a 93% das vezes, mesmo quando a ressecção cirúrgica do tumor é completa (BORDALLO et al., 2011).

O tratamento dos craniofaringiomas é a ressecção cirúrgica total, sendo que a associação de radioterapia é controversa, nos casos em que a exérese completa não pôde ser realizada. As taxas de recidiva e de sobrevida estão intrinsecamente relacionadas com a taxa de neoplasia macroscopicamente residual, bem como as dimensões tumorais, sendo que tumores com mais de 05 cm no momento do diagnóstico apresentam um prognóstico drasticamente pior (TORRES et al., 1999).

A disfunção hipotalâmica-hipofisária levando a pan-hipopituitarismo, o diabetes insípido e a obesidade hipotalâmica são complicações endócrinas frequentemente observadas em indivíduos com craniofaringioma. A reposição de hormônios relativos ao pan-hipopituitarismo deve ser individualizada, baseada nas deficiências presentes e faixa etária dos pacientes (BORDALLO et al., 2011).

No período pré-operatório, a reposição de levotiroxina e glicocorticoide é essencial na redução de risco de complicações imediatas. Em relação à deficiência de ACTH, deve ser instituída reposição adequada, preferencialmente de hidrocortisona, em

doses de estresse durante o período de pós-operatório imediato. Posteriormente à abordagem cirúrgica, nos casos em que a função corticotrófica era preservada anteriormente à cirurgia, a manutenção de reposição de glicocorticoide deve ser embasada na presença de insuficiência adrenal clínica pós-operatória (BORDALLO et al., 2011).

De acordo com BORDALLO et al.(2011) o diabetes insípido pode ser parcial ou completo, assim como transitório ou definitivo. Por ser de origem central, a resposta com reposição de desmopressina é geralmente adequada, cabendo apenas pequenos ajustes ao longo do período pós-operatório imediato e ambulatorial de acordo com valores de débito urinário, natremia e osmolaridade urinária.

Na ausência de doença tumoral em atividade, a reposição de GH é considerada segura em pacientes adultos e pediátricos que apresentam deficiência do hormônio após abordagem cirúrgica ou radioterápica, não sendo descrito aumento no risco de recidiva tumoral (KARAVITAKI et al., 2006). No caso particular da população pediátrica, o ganho estatural com reposição de GH é bem documentado (BORDALLO et al., 2011).

O hipogonadismo na infância, levando a atraso puberal, deve ser tratado, repondo esteróides sexuais de acordo com o caso, sempre levando em consideração sua relação na resposta ao tratamento com GH (BORDALLO et al., 2011).

7. CONCLUSÃO

Craniofaringiomas são tumores benignos de baixa incidência na população em geral, e este fato limita a experiência dos clínicos no seu diagnóstico, e dos cirurgiões no seu tratamento. Além disso, a alta morbidade pré-tratamento e os efeitos colaterais da cirurgia e da radioterapia tornam ainda mais difícil o manejo destes pacientes.

A abordagem destes indivíduos deve ter como objetivo a redução da morbimortalidade relacionada à doença e às complicações correlatas, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Portanto, é importante a abordagem da relação puberdade tardia/craniofaringioma, visando o diagnóstico e tratamento precoces desta condição, a fim de analisar os riscos e benefícios individuais de cada uma das diversas modalidades de tratamento para cada paciente, e, desta forma, evitar e conter possíveis complicações.

No caso apresentado foi possível a excisão completa do craniofaringioma, evidenciado em exames de imagem subsequentes, porém não houve surgimento espontâneo dos caracteres sexuais secundários devido ao surgimento de pan-hipopituitarismo como complicação pós-operatória. Atualmente está em acompanhamento de pan-hipopituitarismo no ambulatório de endocrinologia do HSCMV em uso das medicações prescritas, com programação de início da reposição hormonal com GH para a próxima consulta.

REFERÊNCIAS

1. ARON, D.C.; FINDING, J.W.; TYRRELL, B. Hypothalamus and pituitary gland. In: GREENSPAN, F.S.; GARDNER, D.G. (eds.). **Basic and Clinical Endocrinology**. 7^a ed. New York: McGraw-Hill Companies & Lange, 2004. p. 106-175.
2. REBAR, R.W. Puberdade. In: BEREK, J.S.; NOVAK. **Tratado de Ginecologia**. 14^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 735-756.
3. BORDALLO, M.A.N.; FERREIRA, R.M.; BULZICO, D.A. Atualização terapêutica no tratamento dos craniofaringiomas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 55, n. 8, Nov. 2011.
4. BRAMSWIG, J.; DUBBERS, A.; Disorders of Pubertal Development, **Deutsches Ärzteblatt International**, Münster, v. 106, n. 17, p. 295-304, Mar. 2009.
5. HAUPT, R. et al. Epidemiological aspects of craniopharyngioma. **J Pediatr Endocrinol Metab**, Genova, v. 19, n. 1, p. 289-293, Abr. 2006.
6. KARAVITAKI, N. et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Oxford, v. 64, n. 5, p. 556-560, Maio. 2006.
7. MELMED, S.; KLEINBERG, D. Anterior Pituitary. In: LARSEN, P.R.; KRONENBERG, H.N.; MELMED, S.; POLONSKY, K.S. (eds.). **Williams Textbook of Endocrinology**. 10^a ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 2003. p. 177-279.
8. MULLER, H.L. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. **Horm Res**, Oldenburg, v. 69, n. 4, p. 193-202, Jan. 2008.
9. TORRES, L.F. et al. Craniopharyngioma: clinical, epidemiological and pathological findings in 25 cases. **Arq Neuropsiquiatr**, Curitiba, v. 57, n. 2^a, p. 255-260, Jun. 1999.
10. ZADA, G. et al. Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. **Neurosurg Focus**, Boston, v. 28, n. 4, Abr. 2010.

ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, de um trabalho científico de relato de caso a ser apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso e em eventos médicos como congressos. No caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Todas as folhas deverão ser rubricadas pelo sujeito da pesquisa e pelo pesquisador. Sua participação não é obrigatória e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador(a) ou com a instituição.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador(a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

NOME DA PESQUISA: Relato de caso: Puberdade Tardia causada por um Tumor de Sistema Nervoso Central

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Prof^ª. Dr^ª. Joice Mara Pironi Silva

PESQUISADORES (AS) PARTICIPANTES: Joice Mara Pironi Silva, Beatriz Zago Gomes e Patrícia Alencar de Rezende

OBJETIVOS: A pesquisa tem como objetivo geral a análise crítica dos estudos sobre a puberdade tardia e tumor de sistema nervoso central, bem como a exposição de um caso clínico correlacionando os assuntos citados.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Se concordar em participar da pesquisa, você deverá autorizar o uso dos dados dos seus prontuários médicos, bem como seus exames de imagem e responder a uma entrevista feita pelos pesquisadores. Os dados a serem obtidos

e analisados são referentes à identificação do paciente, à história clínica, aos exames laboratoriais e de imagem, ao diagnóstico, aos tratamentos clínico e cirúrgico.

USO DE IMAGENS: Se concordar em participar da pesquisa, você deverá autorizar o uso dos dados dos seus exames de imagem (radiografias, tomografias e ressonâncias magnéticas), bem como imagens tipo fotografias das principais características estudadas.

RISCOS E DESCONFORTOS: O participante não estará exposto a nenhum tipo de risco. O tempo de duração previsto para o envolvimento do voluntário com a pesquisa é o tempo médio previsto de uma consulta médica (aproximadamente 40 minutos), tempo esse necessário para a avaliação clínica do sujeito por um dos pesquisadores.

BENEFÍCIOS: Tendo em vista que o projeto é um relato de caso, não existem benefícios individuais ao voluntário da pesquisa.

VOLUNTARIEDADE: O voluntário tem o direito de não participar ou se retirar do estudo em qualquer etapa do mesmo, sem nenhum prejuízo para seu atendimento dentro da instituição onde o projeto está sendo realizado, bem como ausência de prejuízo no relacionamento médico com o pesquisador.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Não haverá nenhum gasto com sua participação. O participante não receberá reembolso pela sua participação.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA E PRIVACIDADE: A pesquisa assegura a sua privacidade e garante sigilo quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Os dados pessoais não serão divulgados.

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, _____ NOME DO ENTREVISTADO (A), RG/CPF, _____ declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado (a) pelo pesquisador (a) – Dr^a. Joice Mara Pirondi Silva - dos procedimentos que serão utilizados, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

Município/Estado de Residência: _____.

Idade: _____ anos.

Sexo: _____.

Telefone para contato: _____ - _____ / _____ - _____

Vitória, ____ de _____, 2013.

NOME E ASSINATURA DA PACIENTE:

(Nome por extenso)

(Assinatura)

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL:

(Nome por extenso)

(Assinatura)

NOME E ASSINATURA DO PESQUISADOR:

(Nome por extenso)**(Assinatura)**

Pesquisador (a) responsável: Dr^a. Joice Mara Pirondi Silva – Professora da disciplina de Pediatria da EMESCAM. Contato: (027) 81558535.

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Departamento de Pediatria. Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luiza. CEP: 29045-402 - Vitória, ES – Brasil. Telefone: (27) 3334-3500.

CEP – EMESCAM (de 2° a 6° feira de 7,00 às 11 horas) Telefone: 3334-3586.