

**Juliana B. Drummond  
José Carlos T. Martins  
Maria Marta S. Soares  
Eduardo Pimentel Dias**

*Serviços de Endocrinologia do Hospital Felício Rocho (MMSS, EPD) e Mater Dei (JBD), e Axial Centro de Imagem (JCTM), Belo Horizonte, MG.*

### RESUMO

O estudo da haste hipofisária através da ressonância magnética (RM) tem possibilitado a identificação de certas alterações de imagem que se correlacionam clinicamente com diversos distúrbios endócrinos. O conhecimento da embriologia e da anatomia da região hipotálamo-hipofisária, assim como a definição dos critérios de normalidade à RM são fundamentais para uma melhor compreensão e caracterização das alterações da haste hipofisária. O espessamento (ou alargamento) é comumente associado ao diabetes insipidus (DI) e o seu achado requer, principalmente em crianças e adolescentes, a pesquisa de uma causa etiológica de base. O afilamento, a interrupção abrupta e a ausência da haste hipofisária estão associados à deficiência congênita de GH, denotando tais achados quadros clínicos por vezes distintos. Por fim, mutações em diferentes fatores de transcrição envolvidos na organogênese hipofisária estão associadas a alterações na RM, tornando-a uma importante ferramenta na investigação do hipopituitarismo de causa genética. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:458-466)

**Descritores:** Ressonância magnética; Haste hipofisária; Espessamento; Diabetes insipidus; Crescimento

### ABSTRACT

#### **Abnormalities of the Pituitary Stalk and Its Clinical Implications.**

Magnetic resonance imaging (MRI) of the pituitary stalk has revealed certain abnormalities with significant clinical relevance. In order to correctly appreciate them, one must be aware of the embryology and anatomy of the pituitary-hypothalamic axis and the criteria that define a normal MRI. Pituitary stalk thickening is frequently related to *Diabetes Insipidus* and this finding requires further evaluation, especially in children and adolescents. A truncated, thin or absent stalk can be associated with growth hormone deficiency and contribute to the prediction of the severity and the pattern of the hypopituitarism. At last, mutations of different transcription factors controlling pituitary development may be associated with characteristic pituitary-hypothalamic MRI abnormalities, underscoring its utility in the assessment of congenital hypopituitarism. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:458-466)

**Keywords:** Magnetic resonance imaging; Pituitary stalk; Thickening; Diabetes insipidus; Growth; Molecular genetics

**D**ESDE TEMPOS REMOTOS, A HASTE hipofisária intriga médicos e cientistas. Na Grécia antiga, já se postulava que a haste hipofisária seria importante via de conexão entre o cérebro e a hipófise. Acreditava-se que ela teria a função de transportar substâncias do *spiritus vitalis* do sangue para o *spiritus animalis* do cérebro, e a partir daí essas substâncias seriam transportadas, em forma de muco, até a cavidade nasal. Essa teoria explica

*Recebido em 31/03/03  
Aceito em 14/04/03*

a origem do nome da palavra pituitária — ptuita —, que, em latim, significa muco (1,2). Com os avanços obtidos em diversas áreas da medicina, como neuroradiologia, fisiologia celular, imuno-histoquímica e biologia molecular, o verdadeiro papel da haste hipofisária em neuroendocrinologia vem sendo elucidado.

A hipófise, pela sua localização e origem embriológica, é a glândula responsável pela conexão dos dois grandes sistemas homeostáticos do organismo, o sistema nervoso e o sistema endócrino, sendo a haste hipofisária e a eminência média as estruturas anatômicas mais diretamente responsáveis por esta conexão. Sendo a hipófise uma glândula de pequenas dimensões e situando-se próxima de várias estruturas de características anatômicas e funcionais distintas (artérias carótidas internas, seios cavernosos, seio esfenoidal, quiasma óptico), exigiu para seu estudo por imagem a introdução e desenvolvimento de métodos de avaliação sensíveis, como a tomografia computadorizada (TC) e a RM.

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, afilamento, interrupção abrupta e agenesia, têm sido, cada vez mais, descritas na literatura (2,3). Abordaremos, a seguir, o significado endocrinológico destas alterações e os diversos fatores envolvidos na diferenciação normal e patológica da haste hipofisária.

#### EMBRIOLOGIA E ANATOMIA DA GLÂNDULA HIPOFISÁRIA

Estudos embriológicos tradicionais demonstram que a glândula hipofisária se origina de duas estruturas diferentes: o lobo posterior (neuro-hipófise) se origina de uma extensão caudal do hipotálamo embrionário, e o lobo anterior (adeno-hipófise) se origina da bolsa de Rathke, um divertículo da cavidade bucal primitiva (estomodeum) (2). A porção distal da bolsa de Rathke oblitera-se gradualmente durante a ontogênese, porém, eventualmente, pode persistir na forma de um canal cranio-faríngeo ou de ninhos de tecido hipofisário ectópico, onde podem se desenvolver adenomas (3). Apesar de extensamente aceita, pelo menos parte desta teoria clássica tem sido questionada. Estudos de embriões de 4 e 5 semanas de vida sugerem que

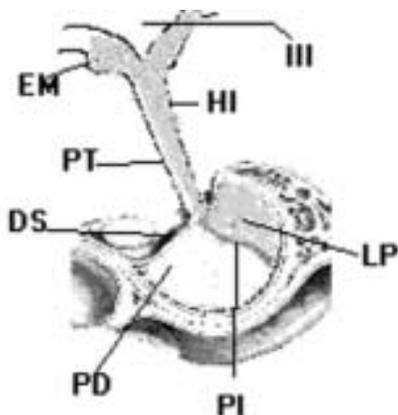
a bolsa de Rathke surja como uma vesícula independente, próxima, porém sem aparente conexão com a cavidade bucal (4). Técnicas de imuno-histoquímica modernas também revelam que algumas células da adeno-hipófise são capazes de captar e descarboxilar precursores de amina, podendo, portanto, ser consideradas parte do sistema APUD (5). Assim, contrariando os conceitos tradicionais, o lobo anterior da hipófise pode ser, na verdade, de origem neuroectodérmica e derivado da crista neural ventral, e não do estomodeum.

Estudos recentes em biologia molecular permitiram uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na diferenciação da célula primordial nos diferentes tipos celulares da hipófise anterior. O desenvolvimento da adeno-hipófise está intimamente relacionado a sinais gerados pelo diencéfalo em desenvolvimento (que irá originar o hipotálamo), assim como a uma cascata de fatores de transcrição tecido-específicos que regulam a diferenciação e proliferação celulares (6).

Os fatores de transcrição gênica são expressos em diferentes estágios da organogênese, estando sobrepostos, temporal e espacialmente. Estes fatores de transcrição são genes *homeobox* que codificam um domínio de 60 aminoácidos (*homeodomain*), que se liga ao DNA, estando envolvido na regulação do desenvolvimento. Sua denominação origina-se de sua identificação original no *loci* homeótico (genes que determinam a igualdade das estruturas corpóreas) da *Drosophila* (6).

Os principais fatores de transcrição envolvidos na organogênese hipofisária são: *Rxp/Hesx1*, *Ptx1*, *Lhx3*, *Lhx-4*, *Prop-1* e *Pit-1* (6). A partir de uma única célula, formam-se cinco tipos celulares. Cada tipo celular é caracterizado pela secreção de hormônios com funções específicas, em resposta a sinais hipotalâmicos e periféricos. Os corticotrofos secretam a pró-opiomelanocortina (POMC), que origina o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); os gonadotrofos secretam o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH); os somatotrofos secretam o hormônio do crescimento (GH); os lactotrofos secretam a prolactina (PRL) e os tirotrofos secretam o hormônio estimulador da tireóide (TSH).

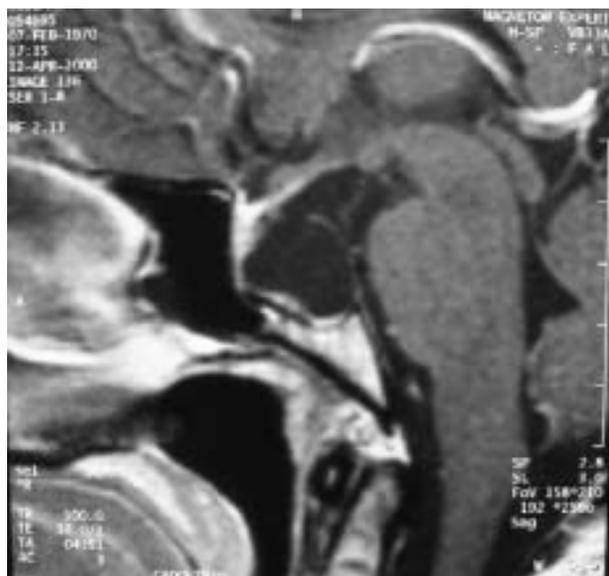
A adeno-hipófise pode ser dividida em três partes: *pars tuberalis*, *pars intermedia* e *pars distalis* (figura 1). A *pars tuberalis* corresponde a uma delicada faixa de tecido hipofisário em íntima associação com a eminência mediana e o infundíbulo hipofisário anterior, permeada por numerosos capilares do plexo vascular porta-hipofisário. Apesar de aparentemente não ter função endócrina, pode servir como tecido



**Figura 1.** Visão esquemática para-sagital da glândula pituitária demonstrando os seus componentes. A adeno-hipófise está em branco e a neuro-hipófise está em cinza. III: terceiro ventrículo, HI: haste infundibular, EM: eminência mediana, LP: lobo posterior, PD: pars distalis, PI: pars intermedia, PT: pars tuberalis.

hipofisário funcionando de reserva em casos de hipofisectomia ou mesmo ser local de origem de adenomas.

A *pars intermedia* é vestigial em humanos, embora seja proeminente durante a vida fetal e a gestação. Parece não ter importância fisiológica no adulto, apesar de conter células que produzem ACTH, beta-endorfina e hormônio estimulador de melanócitos (MSH). Ao estudo microscópico, pode conter

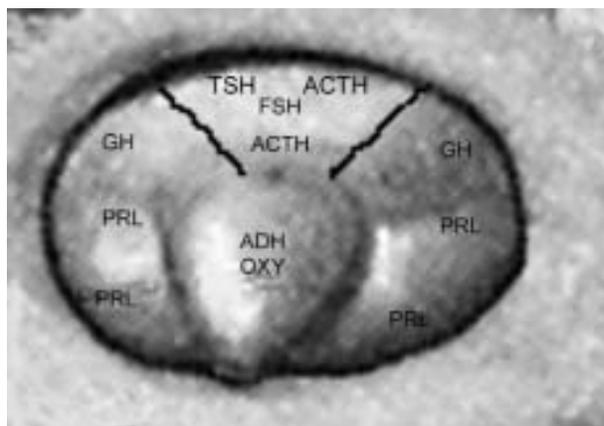


**Figura 2.** Cisto da bolsa de Rathke (variante serosa). Corte sagital T1, pós gadolínio. Alargamento selar com lesão cística isointensa ao líquor, ocupando o terço posterior, deslocando anteriormente o parênquima hipofisário e a haste.

pequenos cistos delineados por epitélio colunar simples ou cuboidal, de conteúdo líquido proteináceo ou restos celulares. Esses cistos possivelmente representam restos embrionários da fenda de Rathke, podendo ocasionalmente crescer, atingindo dimensões significativas do ponto de vista clínico e radiológico (figura 2).

A *pars distalis* corresponde à maior parte da adeno-hipófise intra-selar. É composta de células epiteliais glandulares e vasos sanguíneos. As células adeno-hipofisárias apresentam uma distribuição topográfica definida no interior da glândula, de acordo com a sua função endócrina (figura 3). As células secretoras de prolactina e de GH situam-se preferencialmente nas porções laterais; aquelas produtoras de TSH e FSH/LH predominam no centro. As células produtoras de ACTH predominam na porção média e mais posterior da adeno-hipófise, e junto à *pars intermedia*. Os microadenomas tendem a acompanhar essa distribuição segundo o tipo celular de origem.

A neuro-hipófise é constituída pelo lobo posterior da hipófise (*pars nervosa*), pela haste infundibular e pela eminência mediana. O lobo posterior da hipófise representa 10 a 20% do volume total da glândula e é formado por axônios do trato hipotalâmico-hipofisário, pituícitos (células gliais astrocíticas) e vasos sanguíneos. Os hormônios sintetizados pelo hipotálamo, vasopressina ou ADH e oxitocina, são transportados até o lobo posterior acoplados a proteínas transportadoras (neurofisinas) e envoltos por membranas fosfolipídicas, formando pequenas vesícu-



**Figura 3.** Distribuição das células dentro da glândula pituitária. As células produtoras de prolactina e de hormônio de crescimento predominam na parte lateral, enquanto as células produtoras de hormônios glico-proteicos predominam no terço medial. ACTH; corticotropina, ADH: hormônio antidiurético, FSH: hormônio foliculo estimulante, LH: hormônio luteinizante, GH: hormônio do crescimento, OXY: oxitocina, PRL: prolactina, TSH: hormônio estimulador da tireóide.

las. Essas vesículas, após estímulos específicos, são liberadas no lobo posterior através de exocitose (3).

A haste hipofisária é composta de três elementos: porção glandular (*pars tuberalis* da adeno-hipófise), porção neural (haste infundibular da neuro-hipófise) e porção vascular. O componente vascular consiste em artérias nutrientes, sistema venoso portal e capilares. Os vasos portais são formados pela confluência de capilares da eminência mediana com as veias da superfície anterior da haste hipofisária, e podem apresentar anastomose com capilares da neuro-hipófise. A porção neural da haste hipofisária é composta pelos tratos supra-óptico-hipofisário e paraventricular-hipofisário (1).

### RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA GLÂNDULA HIPOFISÁRIA NORMAL

A RM, por apresentar características ímpares como alta sensibilidade para detectar alterações sutis da concentração de água dos tecidos, elevada discriminação entre os mesmos, capacidade multiplanar e ausência de radiação ionizante, é considerada o método de imagem de escolha para o estudo da região hipotálamo-hipofisária (3).

A fim de se obter uma boa avaliação da glândula hipofisária e de suas estruturas adjacentes, são necessárias imagens de alta resolução espacial, com cortes finos de espessura menor ou igual a 3mm. Na maior parte das vezes, o exame de hipófise por RM inclui:

- imagens ponderadas em T1 no plano sagital e coronal;
- imagens ponderadas em T2 no plano coronal;
- imagens dinâmicas no plano coronal obtidas imediatamente após a injeção de contraste paramagnético (gadolinio), com aquisições repetidas a cada 10 a 30 segundos;
- imagens coronais ponderadas em T1, obtidas mais tardiamente após a injeção endovenosa do meio de contraste (3).

A glândula hipofisária passa por mudanças dramáticas no seu tamanho e forma durante a vida. Estas variações devem ser consideradas sempre que avaliarmos um exame de RM da região hipotálamo-hipofisária.

Em neonatos, a glândula é tipicamente convexa e de sinal mais intenso que o tronco cerebral nas imagens ponderadas em T1. Este sinal é atribuído à significativa atividade endócrina da glândula nessa fase, com hiperplasia das células produtoras de PRL e aumento da síntese protéica. Este padrão persiste até aproximadamente

os 2 meses de idade, a partir daí, a glândula vai assumindo gradualmente o padrão morfológico da criança mais velha, com uma superfície superior plana ou ligeiramente côncava e de intensidade de sinal similar à da ponte. O crescimento hipofisário durante a infância é discreto, com um padrão de crescimento linear e em todas as direções, atingindo uma altura não superior a 6mm nas crianças abaixo de 12 anos, sem diferença significativa entre os sexos (3).

Na puberdade ocorre hipertrofia fisiológica da hipófise, sendo 10mm o limite máximo da altura para o sexo feminino (com a convexidade superior da glândula ultrapassando, às vezes, os limites da sela) e 7 a 8mm para o sexo masculino. Hipertrofia “fisiológica” da glândula também pode ser observada em pacientes com puberdade precoce central. Por razões ainda não esclarecidas, apenas um terço destes pacientes apresenta aumento da hipófise.

Na gestação, a glândula hipofisária aumenta progressivamente de tamanho. No terceiro trimestre, ela usualmente atinge a altura de 10mm e apresenta a superfície superior convexa, com relativo aumento de intensidade em T1. A altura máxima é atingida no pós-parto imediato, chegando a medir 12mm. Após a primeira semana, a glândula hipofisária rapidamente retorna ao seu tamanho normal, aparentemente independente do aleitamento materno (2). Há um alargamento da haste hipofisária nesse período, nunca ultrapassando, todavia, 4mm de diâmetro transversal.

Aumento difuso dos diâmetros hipofisários pode ocorrer em situações de falência da glândula alvo, como, por exemplo, em hipotireoidismo primário, insuficiência ovariana e estado pós-ooforectomia. Pequenas oscilações do volume hipofisário também foram relatadas em vários distúrbios psiquiátricos e nutricionais, como anorexia nervosa, bulimia e depressão (2). A partir dos 50 anos de idade, ocorre uma involução gradual das dimensões glandulares em ambos os sexos.

Os lobos anterior e posterior da hipófise são facilmente distinguidos pela RM. Excetuando-se as situações anteriormente referidas (neonatos e gravidez), o lobo anterior apresenta sinal isoíntenso ao da substância branca nas seqüências T1 e T2, ao passo que o lobo posterior é hiperíntenso na seqüência T1 e discretamente hiperíntenso em T2. Não se esclareceu ainda, de forma definitiva, qual seria a substância responsável pelo sinal hiperíntenso característico do lobo posterior na ponderação T1. Vesículas fosfolipídicas ligadas ao hormônio antidiurético (ADH), o próprio ADH, neurofisinas e combinações desses componentes são algumas das possibilidades já sugeridas.

Independentemente da sua estrutura química, o brilho da hipófise posterior é visualizado em 60 a 90% dos pacientes saudáveis. O seu índice de detecção pode chegar a 100% se utilizarmos cortes finos e contíguos em múltiplos planos e orientação ântero-posterior do gradiente de leitura (exame direcionado à região selar), representando um marcador de integridade do eixo hipotálamo-hipofisário. Desta forma, a ausência da visualização do brilho posterior da hipófise à RM do encéfalo de rotina (cortes espessos e sem contigüidade) não deve ser considerada uma evidência de distúrbio da neuro-hipófise (2). Todavia, sua ausência em exame direcionado (cortes finos, contíguos em aquisições multiplanares) deve ser considerada patológica até que se prove o contrário.

Qualquer processo que prejudique o transporte de ADH do hipotálamo ao lobo posterior pode resultar no acúmulo do material de sinal hiperintenso na eminência mediana ou na haste hipofisária proximal à obstrução. Este fenômeno já foi descrito em associação com tumores hipofisários, após hipofisectomia, após transecção traumática da haste, na sarcoidose e na deficiência congênita de GH (7,8).

A haste hipofisária é caracteristicamente hipointensa em relação à neuro-hipófise nas imagens ponderadas em T1, com ou sem contraste. Em relação ao quiasma óptico, a haste hipofisária é caracteristicamente hipointensa nas imagens sem contraste e hiperintensa nas contrastadas.

A haste hipofisária normal não possui barreira hemato-encefálica, razão por que a utilização do contraste permite uma melhor visualização da mesma (9). Esta captação pode ser irregular, sem denotar anormalidade, e varia de acordo com o grau de extensão do recesso infundibular do terceiro ventrículo na haste hipofisária.

Determinou-se que a espessura da haste é, em adultos, de  $3,25 \pm 0,56$ mm junto à eminência mediana, adelgaçando-se progressivamente, sem alterações abruptas da sua espessura ou contorno, sendo de  $1,91 \pm 0,4$ mm seu diâmetro na inserção hipofisária. Na porção média, a espessura não ultrapassa 2,8mm (9). Embora não tenham sido fixados parâmetros estatísticos exatos para a definição da espessura da haste em crianças, considera-se que, nestas, não deve ultrapassar 2mm ou ser maior que o diâmetro da artéria basilar (10). O posicionamento excêntrico da haste, por si só, não deve ser interpretado como patológico, podendo ser encontrado em cerca de 34% da população normal, atribuindo-se principalmente à progressão caudal assimétrica do espaço subaracnoideano (11).

## ESPESSAMENTO DA HASTE HIPOFISÁRIA: CORRELAÇÕES CLÍNICAS

O espessamento da haste hipofisária pode se associar, em todas as faixas etárias, a disfunções neuro ou adeno-hipofisárias, e o seu achado em exames de imagem exige o aprofundamento da propedêutica (10,12).

Em crianças, o diagnóstico diferencial do espessamento de haste inclui DI central auto-imune (anticorpos anticélulas produtoras de vasopressina), germinoma, histiocitose de Langerhans e infundíbulo-neuro-hipofisite auto-imune (12). Com relação ao diabetes insipidus (DI), a classificação como idiopático torna-se menos freqüente se houver propedêutica adequada para esclarecimento etiológico, como detalharemos abaixo. A ausência do brilho da hipófise posterior, melhor visualizado na RM sem contraste, reforça o diagnóstico clínico de DI. A RM normal, ou apenas com o achado de espessamento de haste, não descarta a presença de uma lesão hipotalâmica, e o paciente deve ser seguido com exames de RM seriados. A RM sem contraste pode não visualizar pequenas alterações no assoalho do terceiro ventrículo, que são cruciais para estabelecer o diagnóstico precoce, devendo as imagens, portanto, serem sempre realizadas com e sem contraste, pois o seu uso facilita a identificação de alterações sutis da região hipotálamo-hipofisária.

Recentemente, Mootha e cols. demonstraram a importância do espessamento de haste como achado isolado em crianças e adolescentes com diagnóstico inicial de DI idiopático (12). Em todos os 9 pacientes,



Figura 4. Espessamento da haste hipofisária em adolescente do sexo feminino, 13 anos. Biópsia trans-frontal não esclarecedora.

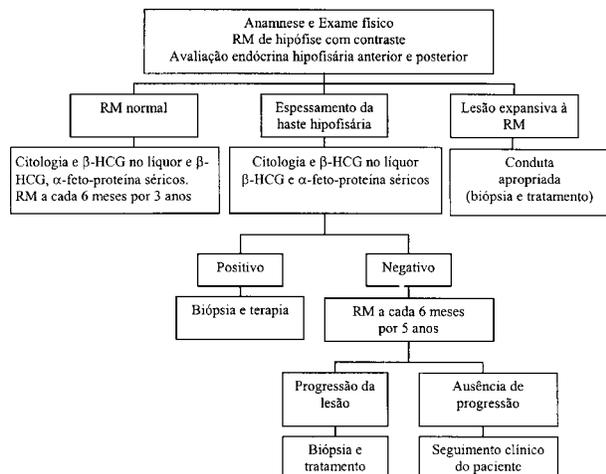


Figura 5. Algoritmo para avaliação de Diabetes Insipidus central de etiologia desconhecida (modificado de Mootha e cols. [12]).

o espessamento de haste foi a primeira anormalidade detectada à RM. Durante a evolução, o diagnóstico de germinoma foi possível em 6 pacientes em virtude de terem as RM sido realizadas rotineiramente (a cada 3 a 6 meses) e todas lesões sido biopsiadas quando houve progressão das mesmas ou a presença de marcadores ( $\beta$ -HCG e  $\alpha$ -fetoproteína) no líquor. A dosagem dos marcadores tumorais no soro não se mostrou eficaz (ausentes em todos os pacientes portadores de germinoma). Já a dosagem destes no líquor apresentou maior sensibilidade (43%), devendo ser utilizada de rotina.

Na avaliação do espessamento de haste em crianças (figura 4), os autores recomendam avaliação do líquor à apresentação, e biópsia quando a lesão se estende além da haste ou se os marcadores tumorais, no líquor ou plasma, estiverem presentes. Adaptamos o algoritmo sugerido pelos autores para utilização em nosso Serviço, na investigação de crianças e adolescentes com DI central sem etiologia definida (figura 5).

Em adultos, à semelhança do que ocorre em crianças, o aumento na espessura da haste está correlacionado ao quadro de DI, ao comprometimento variável na função adeno-hipofisária e à hiperprolactinemia discreta em cerca de 40% dos pacientes (13). A etiologia mais provável no adulto é infundíbulo-neuro-hipofisite auto-imune (figura 6).

Na forma clássica, a hipofisite linfocítica (HL) foi descrita como lesão inflamatória limitada à adeno-hipófise. Caracteristicamente, o quadro clínico instala-se em pacientes do sexo feminino, logo após o parto ou no final da gestação, e constitui-se de sintomas

neurológicos (cefaléia e queixas visuais) e deficiência de um ou mais hormônios da adeno-hipófise. A RM mostra aumento globoso da hipófise, com impregnação homogênea pelo contraste paramagnético, podendo, no entanto, ocorrer retardo no tempo de impregnação em função do comprometimento da vascularização hipofisária. O diagnóstico definitivo só é possível com a biópsia hipofisária. Entretanto, o quadro clínico acima, associado aos achados de imagem característicos e à época de instalação dos sintomas (peri-parto), é suficiente para o diagnóstico e conduta conservadora.

O quadro de DI foi correlacionado pela primeira vez à HL em 1987 (14). Em 1993, Imura propôs a denominação infundíbulo-neuro-hipofisite para abranger os casos de HL nos quais o comprometimento da função neuro-hipofisária era predominante (15). A manifestação clínica mais freqüente é o DI associado ou não ao comprometimento variável da função hipofisária anterior. O sinal hiperintenso da neuro-hipófise está ausente nas pacientes com DI.

A história natural do acometimento auto-imune da hipófise é variável, havendo relatos de recuperação da função hipofisária e, também, de recidiva do quadro após um período de melhora espontânea. O diagnóstico deve ser sempre considerado nos casos de aumento da hipófise e espessamento da haste hipofisária, principalmente se associados à gestação. Embora menos freqüente, o quadro também foi descrito em pacientes do

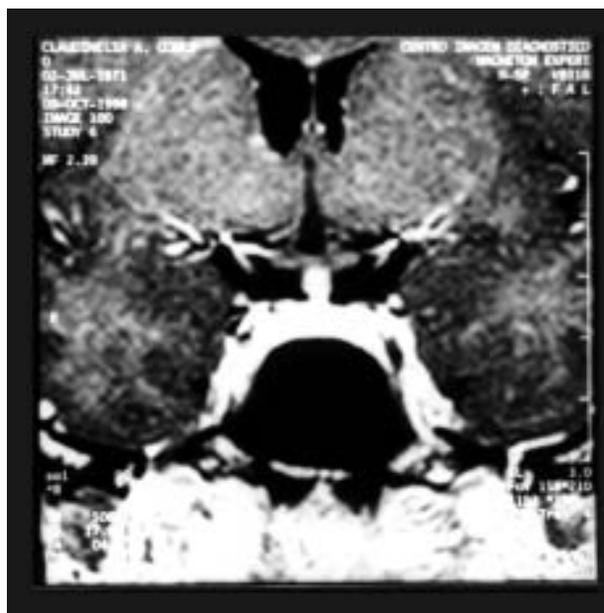


Figura 6. Espessamento da haste hipofisária em paciente do sexo feminino, adulta, que se apresentou à consulta para esclarecimento de Diabetes Insipidus.

sexo masculino, em adolescentes e em mulheres na pós-menopausa (14).

Como já salientado, a avaliação cuidadosa dos dados clínicos, laboratoriais e de imagem permite a adoção de conduta conservadora nas pacientes em que se suspeita de HL, sendo a biópsia utilizada excepcionalmente. Pacientes sem um comprometimento visual significativo e sem sintoma de efeito de

massa podem ser seguidos clínica e radiologicamente. Aqueles com comprometimento visual ou sintomas de massa devem ser encaminhados à cirurgia, com ambas as finalidades: terapêutica e diagnóstica. Ainda que não tenha eficácia comprovada em todos os casos, existem relatos de sucesso terapêutico com os glicocorticóides (14).

#### AFILAMENTO E AUSÊNCIA DA HASTE HIPOFISÁRIA: CORRELAÇÕES COM O HIPOPITUITARISMO

Alterações morfológicas da haste hipofisária vêm sendo correlacionadas ao hipopituitarismo e a sua expressão clínica mais freqüente é o nanismo hipofisário. O termo nanismo hipofisário designa um grupo heterogêneo de doenças secundárias à deficiência de GH, caracterizado por baixa estatura, baixa velocidade de crescimento e maturação óssea retardada. A deficiência pode ser do GH isolado ou se acompanhar de outros hormônios da adeno ou neuro-hipófise. Os achados à RM variam desde a anatomia hipotálamo-hipofisária normal até as alterações classicamente descritas: hipoplasia de sela túrcica e hipófise, afilamento, interrupção abrupta ou ausência da haste hipofisária e neuro-hipófise ectópica (2) (figuras 7 e 8).

A RM de hipófise pode ser muito útil na predição do padrão e da gravidade do hipopituitarismo em pacientes com deficiência de GH. Kornreich e cols. (16) compararam os achados à RM de 44 pacientes com deficiência de GH, correlacionando-os à gravidade do hipopituitarismo (tabela 1). A maioria dos pacientes com deficiência isolada de GH (DIGH) apresentou a haste afilada ou abruptamente interrompida e a adeno-hipófise pequena ou normal. A ausência da haste hipofisária e da adeno-hipófise é característica e altamente sugestiva da deficiência múltipla de hormônios hipofisários (DMHH). No entanto, mutações genéticas não foram rastreadas nestes pacientes. O sinal hiperintenso da neuro-hipófise pode se encontrar ectópico, usualmente próximo à eminência média, em percentual elevado de pacientes (tabela 1).

Essas alterações estruturais da região hipotálamo-hipofisária podem ser úteis na propedêutica do nanismo hipofisário.

No Serviço de Endocrinologia do Hospital Felício Rocho, em pacientes que se apresentam com altura inferior ao terceiro percentil para idade cronológica, com velocidade de crescimento inferior ao terceiro percentil para sua idade óssea, com previsão de estatura final inferior à média dos pais, nos quais a avaliação

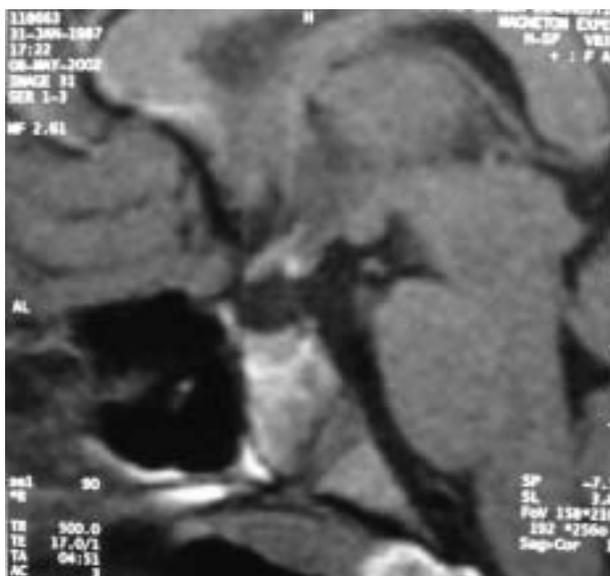


Figura 7. Aplasia da haste com hipersinal da neuro-hipófise ectópica, próxima da eminência mediana, notando-se ainda hipoplasia hipofisária. Corte Sagital T1.

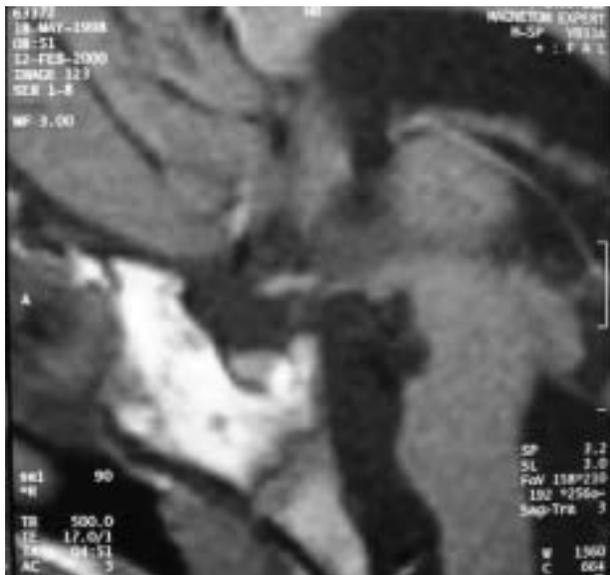


Figura 8. Hipoplasia da haste: hipersinal da neuro-hipófise tópica. Corte sagital T1.

**Tabela 1.** Comparação dos achados à RM entre pacientes portadores de deficiência isolada de GH (DIGH) e pacientes portadores de deficiência múltipla de hormônios hipofisários (DMHH).

RM	DIGH	DMHH
Haste hipofisária afilada ou interrompida	90%	4%
Haste hipofisária ausente	5%	96%
Haste hipofisária normal	5%	0%
Neuro-hipófise ectópica	81%	91%
Adeno-hipófise normal	62%	30%
Adeno-hipófise hipoplásica	29%	26%
Adeno-hipófise ausente	9%	44%

laboratorial não identificou nenhum mecanismo etiológico, solicitamos RM, com ênfase no estudo da haste hipofisária. Caso sejam encontrados sinais radiológicos compatíveis com deficiência de GH, os pacientes são submetidos à terapêutica de prova com GH recombinante. O diagnóstico de deficiência funcional da secreção de GH é confirmado pelo aumento em 50% da velocidade de crescimento nos primeiros 6 ou 12 meses. Essa abordagem é baseada no protocolo proposto por Moran e cols. em 1995 (17).

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. 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.

Uma segunda hipótese, baseada no desenvolvimento embriológico anormal da adeno e da neuro-hipófise, foi proposta (7) e vem sendo respaldada pelas descobertas genômicas na área da organogênese hipofisária.

Como citado anteriormente, novas teorias da embriogênese do encéfalo rostro-medial sugerem que a glândula pituitária seja formada como uma única estrutura a partir do ectoderma neural de uma pequena área da superfície da placa neural. É curioso observar que todas as grandes anormalidades cerebrais da linha média, como a holoprosencefalia, a disgenesia do corpo caloso e a displasia septo-óptica (DSO) ou síndrome de Morsier, podem ser associadas com deficiências hipotálamo-hipofisárias. A análise da associação entre deficiência hipotálamo-hipofisária e anomalias cerebrais congênicas, assim como a relação de proximidade topográfica entre a adeno-hipófise,

hipotálamo e neuro-hipófise, sugerem que a falência dos eventos indutores normais da placa neural rostro-medial possa explicar as anormalidades à RM encontradas na deficiência congênita de GH.

Recentemente Osorio e cols. (18) compararam as alterações à RM de pacientes com deficiência de GH com ou sem mutações dos genes do receptor de GHRH (GHRH-R), do gene GH-1 e do PROP-1, e demonstraram a importância da RM de hipófise e do padrão de resposta hormonal hipofisário a testes de estímulo na seleção de pacientes com provável hipopituitarismo de origem genética. Os autores demonstraram que partos traumáticos se associam à haste hipofisária afilada ou interrompida, à neuro-hipófise ectópica e a deficiências hormonais de origem hipotalâmica. Já o grupo de pacientes com mutações de GH-1, GHRH e PROP-1 tem maior incidência de consangüinidade, haste hipofisária intacta, neuro-hipófise tópica e deficiência hormonal de origem hipofisária (18).

Desta maneira, a utilização da RM associada aos métodos de investigação molecular do nanismo hipofisário permite esclarecimento etiopatogênico detalhado da causa da deficiência de GH.

## CONCLUSÕES

O maior detalhamento da haste hipofisária obtido com o advento da RM tem-nos permitido a identificação de entidades patológicas específicas, tais como germinomas e histiocitose de Langerhans, em situações clínicas que antes eram tidas como idiopáticas, possibilitando o diagnóstico precoce e o tratamento individualizado dos pacientes. As alterações da haste à RM descritas na deficiência congênita de GH suscitaram as dúvidas quanto à sua patogênese, questionando a clássica teoria de ruptura traumática da haste hipofisária durante o parto e impulsionando as investigações dos genes envolvidos na embriogênese hipofisária, que têm gerado grandes contribuições para a compreensão do hipopituitarismo de causa genética.

## REFERÊNCIAS

1. Valença MM, Elias LLK, Elias PCL, Picanço-Diniz DLW, Castro M, Martins C, et al. Anatomia e fisiologia do hipotálamo e da glândula pituitária. In: Cukiert A, Liberman B, eds. **Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica**. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p.21-79.
2. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. **Radiology** 1993;187:1-14.

3. Handfas BW, Maia Jr ACM, Tamelini AM. Ressonância magnética em patologias da região selar e parasselar. In: Cukiert A, Liberman B, eds. **Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica**. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p.395-435.
4. Trandafir T, Sipot C, Froicu P. On a possible neural ridge origin of the adenohypophysis. **Endocrinology** 1990;28:67-72.
5. Takor TT, Pearse AGE. Neuroectodermal origin of avian hypothalamo-hypophyseal complex: the role of the ventral neural ridge. **J Embryol Exp Morphol** 1975;34:311-25.
6. Giannella MLCC, Giannella-Neto D. Deficiência múltipla hipotálamo-hipofisária: Defeito no gene *Prophet of Pit-1* (Prop-1). **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44:162-74.
7. Triuçzi F, Scotti G, di Natale B, et al. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitary dwarfs: A magnetic resonance imaging study in 101 patients. **Pediatrics** 1994;93:409-16.
8. Chen S, Léger J, Garel, 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;84:2408-13.
9. Simmons GE, Suchnicki JE, Rak K, Damiano TR. MR imaging of the pituitary stalk: Size, shape, and enhancement pattern. **AJR** 1992;159:375-7.
10. Leger J, Velasquez A, et al. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1954-60.
11. Ahmadi H, Larsson EM, Jinkins JR. Normal pituitary gland. Coronal MR imaging of infundibule. **Radiology** 1990;177:389-92.
12. Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, et al. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1362-7.
13. Dias EP, Soares MMS, Martins JCT. Incidentalomas e achados menos frequentes da região hipotálamo-hipofisária. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, eds. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001. p.334-7.
14. Dias EP, Soares MMS. Hipofisite linfocítica. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, Machado AC, Teixeira L, Campos, R. eds. **Endocrinologia clínica**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p.87-90.
15. Imura H, Nakau K, et al. Lymphocytic inphundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. **N Engl J Med** 1993;329:683-9.
16. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Schwarz M, Sulkes J, Pertzlan A. MR Findings in growth hormone deficiency: Correlation with severity of hypopituitarism. **Am J Neuroradiol** 1998;19:1495-9.
17. Moran A, Brown D, Doherty L, et al. Diagnosis, monitoring and treatment of short stature in children: Twin cities community standards. **The Endocrinologist** 1995;5:272-7.
18. Osório MGF, Marui S, Jorge AAL, 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;87:5076-84.

Endereço para correspondência:

Eduardo Pimentel Dias  
Rua Uberaba 370/704  
30180-080 Belo Horizonte, MG  
e.mail: diasep@ig.com.br