



UFRJ
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Centro de Ciências da Saúde

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia)

Avaliação do perfil metabólico e da composição corporal por bioimpedância de crianças com displasia septo-óptica.

Tabatha Pires Chagas Braga

RIO DE JANEIRO

2024



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Centro de Ciências da Saúde

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia)

Avaliação do perfil metabólico e da composição corporal por bioimpedância de crianças com Displasia Septo-Óptica.

Autora:

Tabatha Pires Chagas Braga

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de mestre em Medicina (área: Endocrinologia).

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Izabel Calland Ricarte Beserra

Professora Associada de Endocrinologia Pediátrica

Faculdade de Medicina - UFRJ

Rio de Janeiro

2024

Avaliação do perfil metabólico e da composição corporal por bioimpedância de crianças com Displasia Septo-Óptica.

Autora: Tabatha Pires Chagas Braga

Orientadora: Profª. Drª. Izabel Calland Ricarte Beserra

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação em medicina, área de concentração em endocrinologia, da universidade federal do rio de janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em medicina (área: endocrinologia).

Aprovada por:



Presidente: Profa. Dra. Marília Martins Guimarães - CPF: 100.099.067-20

 Documento assinado digitalmente
MARILIA GONCALVES RIBEIRO
Data: 05/05/2024 09:26:54 -0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Profa. Dra. Márcia Gonçalves Ribeiro - CPF: 892.687.257-20

 Documento assinado digitalmente
MARIANA TSCHOEPKE AIRES
Data: 24/05/2024 11:37:27 -0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Profa. Dra. Mariana Tschoepke Aires - CPF 021.833.207-61

Rio de Janeiro

Maio, 2024

CIP - Catalogação na Publicação

B813a Braga, Tabatha Pires Chagas
Avaliação do perfil metabólico e da composição corporal por bioimpedância de crianças com displasia septo-óptica. / Tabatha Pires Chagas Braga. -- Rio de Janeiro, 2024.
106 f.

Orientadora: Izabel Calland Ricarte Beserra.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia), 2024.

1. displasia septo-óptica. 2. hipopituitarismo. 3. neuroendocrinologia. 4. criança. 5. bioimpedância.
I. Beserra, Izabel Calland Ricarte, orient. II. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

Dedico esse trabalho aos meus pais, Carlos e Carla, por serem desde sempre meus maiores incentivadores e patrocinadores e à UFRJ por ser minha casa de ensino, guiando minha formação profissional até aqui.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por sempre iluminar e guiar o meu caminho, permitindo que eu chegasse até aqui.

Ao meu marido, José Carlos, por todo amor, parceria e cuidado, me incentivando a sempre ir em busca dos meus sonhos e a não desistir diante dos obstáculos, me apoiando incondicionalmente. Me confortando nos momentos de angústia e vibrando a cada conquista.

Aos meus pais, Carlos e Carla, por sempre estarem presentes, me incentivando, me impulsionando e me apoiando incansavelmente em todas as etapas da vida, me transmitindo segurança e certeza de que independente das circunstâncias, sempre estarão ao meu lado. Sendo também grandes exemplos pessoais e profissionais, que me inspiram a ir em busca da minha melhor versão.

À minha irmã, Rafaela, por todo amor e para quem busco ser exemplo. Aos meus avós por todo carinho e compreensão nos momentos de ausência.

À minha orientadora e professora de toda a minha jornada acadêmica, Izabel, pelo apoio, ajuda, orientações e ensinamentos, não só ao longo de todo o processo de realização desse trabalho, mas também durante esses 13 anos de UFRJ, incluindo graduação, residência e mestrado. Além disso, por toda a confiança em mim e por ser minha referência e inspiração acadêmica e profissional.

Aos meus demais preceptores da endocrinologia, Micheline, Marília, Jorge, Karinne, Karina, Isla, Ludmila e Isabella, por todo o carinho, amizade e ensinamentos nesses anos de residência e mestrado.

Aos pacientes do ambulatório de endocrinologia do IPPMG e seus responsáveis que concordaram em participar dessa pesquisa, tornando esse trabalho possível.

À professora Patrícia Padilha e seu aluno Tiago Cabral por cederem a bioimpedância ao longo do estudo.

Ao chefe do laboratório do IPPMG, Eduardo Pernambuco, pela sua disponibilidade e auxílio com as coletas e armazenamento de amostras.

À dra. Andréia Carneiro e a sua aluna Cíntia Verdan, por se disponibilizarem e auxiliarem nas coletas, no processamento e análise das amostras de sangue.

Às amigas que a endocrinologia me deu, principalmente Helena e Gabriela, que me acalmaram e aconselharam nas etapas do mestrado.

A todos os meus amigos que sempre perguntavam como estava o processo, me apoiando e vibrando com cada etapa concluída.

À UFRJ por ter sido minha segunda casa nos últimos 13 anos e responsável pelo meu ensino e formação profissional, permitindo que chegasse até aqui.

Resumo da Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da UFRJ como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Medicina (Endocrinologia).

Avaliação do perfil metabólico e da composição corporal por bioimpedância de crianças com Displasia Septo-Óptica.

Tabatha Pires Chagas Braga

2024

Orientadora: Izabel Calland Ricarte Beserra

Programa: Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Endocrinologia

Introdução: A Displasia septo-óptica (DSO) é uma condição clínica relativamente rara, com uma prevalência de 1:10.000 a 20.000 nascidos vivos. O seu diagnóstico é clínico, sendo realizado quando há pelo menos 2 dos componentes da tríade clássica: hipoplasia de nervo óptico (HNO), malformação de linha média e disfunções hipofisárias. Até 70% dos pacientes com DSO podem apresentar deficiências hormonais. Apesar de relativamente rara, tem-se observado um aumento significativo da sua incidência ao longo dos anos, de maneira que cada vez mais estudos estão sendo elaborados para melhor entendimento de sua fisiopatologia. Estima-se uma maior prevalência de obesidade na síndrome, justificada pelos defeitos hipotalâmicos que podem levar a alterações metabólicas como hiperfagia e alterações de sensibilidade da leptina, favorecendo o ganho ponderal. Além disso, as deficiências hormonais hipofisárias, como a deficiência do hormônio de crescimento (GH), também contribuem para agravar o quadro.

Objetivos: Avaliar o perfil metabólico, por meio da análise clínica, laboratorial e de bioimpedância elétrica (BIA) dos pacientes com DSO acompanhados no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ.

Metodologia: Estudo transversal descritivo de coorte de pacientes com DSO acompanhados no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ.

Resultados: Foram encontrados 48 indivíduos com DSO (50% do sexo feminino), sendo 28 com seguimento regular. As idades médias de diagnóstico e de

encaminhamento ao ambulatório de endocrinologia foram de $3,90 \pm 3,85$ anos e $3,15 \pm 3,30$ anos, respectivamente, e a idade média atual daqueles que mantêm acompanhamento foi de $7,46 \pm 4,83$ anos. A idade materna era ≤ 25 anos no momento do parto em 64% (25/39), sendo 44,44% (n=20/45) delas primigestas. Quanto aos critérios diagnósticos da DSO, em 92,6% (N=38/41) foi identificada HNO (78,9% bilateralmente); 95,3% (N=41/43) apresentaram alterações estruturais de linha média em exame de neuroimagem, 85,7% (N=24/28) alterações estruturais de sela túrcica e 73% apresentaram pelo menos uma deficiência hormonal, dos quais 2/3 apresentaram múltiplas disfunções hipofisárias. A disfunção mais frequente foi do hormônio tireotrófico (TSH), seguida pela de GH e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Foram encontradas as medianas de valores de glicemia, colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos de 77 mg/dL, 187 mg/dL, 112,7 mg/dL, 48 mg/dL e 107 mg/dL, respectivamente. Na avaliação da bioimpedância (BIA), foi encontrada uma mediana de 18,7% para massa gorda e uma mediana de 81,3% para massa magra. Na avaliação da distribuição da massa magra entre massa óssea e massa muscular, foi encontrada uma mediana de 4,3% e uma mediana de 28,4%, respectivamente. Dez participantes apresentaram percentual de massa óssea baixo e 9 participantes apresentaram percentual de massa muscular baixo. Onze participantes apresentaram pelo menos 1 destes percentuais abaixo dos valores de referência.

Conclusão: Mais de 1/3 dos pacientes apresentava os 3 critérios da tríade clássica de DSO e 2/3 disfunções hipofisárias. Não houve alterações significativas de glicemia, TGO, TGP. A dislipidemia se mostrou presente na maioria dos pacientes, com mais da metade com LDL elevado e quase 2/3 com hipertrigliceridemia. A maioria dos pacientes foi classificada como eutrófica pelo índice de massa corporal (IMC), no entanto 1/4 apresentou percentual elevado de massa gorda e quase 80% percentual de massa magra baixo, sendo 3/4 com baixo percentual de massa óssea. Recomenda-se que a BIA não seja substituída pela avaliação do IMC nos pacientes com DSO.

Palavras-chave: displasia septo-óptica; hipopituitarismo; neuroendocrinologia; criança; adolescente; bioimpedância; obesidade; síndrome metabólica.

Abstract of the dissertation presented to Medicine school of UFRJ as partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Medicine (Endocrinology)

Assessment of the metabolic profile and body composition by bioimpedance of children with Septo-Optic Dysplasia.

Tabatha Pires Chagas Braga

2024

Advisor: Izabel Calland Ricarte Beserra

Department: Medicine Postgraduate, specialization in Endocrinology.

Background: Septo-optic dysplasia (SOD) is a rare clinical condition, with a prevalence of 1:10,000 to 20,000 live births. Its diagnosis is clinical, being made when there are at least 2 of the components of the classic triad: optic nerve hypoplasia (ONH), midline malformation and pituitary dysfunction. Up to 70% of patients with SOD may experience hormonal deficiencies. Despite being rare, a significant increase in its incidence has been observed over the years, so that more and more studies are being carried out to better understand its pathophysiology. A higher prevalence of obesity in the syndrome is estimated, justified by hypothalamic defects that can lead to metabolic changes such as hyperphagia and changes in leptin sensitivity, favoring weight gain. Furthermore, pituitary hormonal deficiencies, such as growth hormone (GH) deficiency, also contribute to aggravating the condition.

Objective: To evaluate the metabolic profile, through clinical, laboratory and bioelectrical impedance (BIA) analysis of cohort of patients with SOD followed at the endocrinology outpatient clinic at IPPMG-UFRJ.

Methodology: Descriptive study of cohort of patients with SOD followed at the endocrinology outpatient clinic at IPPMG-UFRJ.

Results: 48 individuals with SOD were found (50% female), 28 of whom had regular follow-up. The average ages at diagnosis and referral to the endocrinology outpatient clinic were 3.90 ± 3.85 years and 3.15 ± 3.30 years, respectively, and the current average age of those who maintain follow-up was 7.46 ± 4.83 years. Maternal age was ≤ 25 years at the time of birth in 64% (25/39), with 44.44% (n=20/45) of them being

primiparous. Regarding the diagnostic criteria for SOD, ONH was identified in 92.6% (N=38/41), 78.9% bilaterally; 95.3% (N=41/43) had midline structural changes on neuroimaging examination, 85.7% (N=24/28) had structural changes in the sella turcica and 73% had at least one hormonal deficiency, of which 2/3 had multiple pituitary dysfunctions. The most frequent dysfunction was thyrotropic hormone (TSH), followed by GH and adrenocorticotrophic hormone (ACTH). A median of blood glucose level, cholesterol, LDL, HDL and triglycerides of 77 mg/dL, 187 mg/dL, 112.7 mg/dL, 48 mg/dL and 107 mg/dL were found, respectively. In the BIA assesment, a median of 18.7% was found for fat mass and a median of 81.3% for lean mass. When evaluating the distribution of lean mass between bone mass and muscle mass, a median of 4.3% and 28.4% were found, respectively. Ten participants had a low bone mass percentage, and 9 participants had a low muscle mass percentage. Eleven participants presented at least one of these percentages below the reference values.

Conclusion: More than 1/3 of the patients presented the classic triad criteria of SOD and 2/3 had pituitary dysfunction. There were no significant changes in blood glucose, TGO, TGP. Dyslipidemia was present in most patients, with more than half having elevated LDL and almost 2/3 having hypertriglyceridemia. Most patients were classified as eutrophic based on body mass index (BMI), however ¼ had a high percentage of fat mass and almost 80% a low percentage of lean mass, with ¾ having a low percentage of bone mass. We recommended that BIA not be replaced by BMI assessment in patients with SOD.

Keywords: septo-optic dysplasia; hypopituitarism; neuroendocrinology; child; adolescent; bioimpedance; obesity; metabolic syndrome.

Lista de Siglas e Abreviaturas

ACTH – hormônio adrenocorticotrópico
ALT - alanina aminotransferase
AST – aspartato aminotransferase
BIA – bioimpedância
CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC – Centers for diseases Control and Prevention
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
cm – centímetros
DEXA - absorciometria de raios-x de dupla energia
DD – Distância entre o disco
DGH – deficiência de hormônio do crescimento
dL – decilitros
DLE - laboratório Diagnósticos Laboratoriais Especializados
DM – Distância entre a mácula
DP – Desvio-Padrão
DSO – Displasia Septo-óptica
F – Feminino
FSH – hormônio folículo estimulante
GH – hormônio do crescimento
HDL - lipoproteína de alta densidade
HFB – Hospital Federal de Bonsucesso
HNO – Hipoplasia de Nervo Óptico
IG – Idade Gestacional
IGF-1 - fator de crescimento semelhante à insulina
IMC – Índice de massa corporal
IPPMG – Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
Kg – quilogramas
LAC -Laboratório de Análises clínicas
LDL - lipoproteína de baixa densidade
LH – hormônio luteinizante
M – Masculino

m – metros

mg – miligramas

mL – mililitros

N – número absoluto

ng - nanograma

NASPGHAN - *North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*

OMS – Organização Mundial de Saúde

rhGH – hormônio do crescimento recombinante humano

RM – Ressonância nuclear magnética

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografia computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TGO – transaminase oxalacética

TGP – aspartato aminotransferase

TSH – tireotrofina

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

USTF – ultrassonografia transfontanela

Sumário

1. Introdução	1
2. Justificativa	3
3. Fundamentação teórica	5
4. Objetivos	12
5. Casuística e métodos.....	13
6. Resultados	20
7. Discussão.....	31
8. Conclusões.....	40
9. Referências	41
APÊNDICE	49

1. Introdução

A Displasia Septo-óptica (DSO), também conhecida como Síndrome de Morsier¹, é uma condição clínica relativamente rara, com uma prevalência de 1:10.000 a 20.000 nascidos vivos². O seu diagnóstico é clínico, sendo realizado quando há pelo menos 2 dos componentes da tríade clássica: hipoplasia de nervo óptico (HNO), malformação de linha média e disfunções hipofisárias³. A identificação da HNO é realizada por meio do exame de fundoscopia direta, na qual se observa um disco óptico pequeno e pálido⁴. A HNO é uma das principais causas de amaurose e de distúrbios visuais na infância. Já a malformação de linha média pode ser observada através de exames de neuroimagem, como Ressonância nuclear magnética (RM) e Tomografia de crânio (TC), sendo as alterações (como agenesia ou hipoplasia) de corpo caloso e de septo pelúcido as mais encontradas³. As alterações de imagem em sela túrcica como hipófise hipoplásica, haste hipofisária afilada ou neurohipófise ectópica também são descritas.³ Por fim, o diagnóstico das disfunções hipofisárias é realizado por meio de dosagem laboratorial dos hormônios envolvidos no eixo hipotálamo-hipófise⁵. Até 70% dos indivíduos com DSO podem apresentar deficiências hormonais⁵, sendo que a deficiência do hormônio do crescimento (GH) é a mais prevalente^{3,5}.

Apesar de relativamente rara, tem-se observado um aumento significativo da sua incidência ao longo dos anos^{6,7}, de maneira que cada vez mais estudos estão sendo elaborados para melhor entendimento de sua fisiopatologia. Ainda pouco se sabe sobre a etiologia da DSO, sendo a influência ambiental, como baixa idade materna ao nascimento, a mais bem estabelecida⁸. No entanto, presume-se que fatores genéticos também estejam associados, sendo algumas anomalias genéticas, como mutações dos genes *HESX1*, *SOX2*, *SOX3* e *OTX2* já identificadas^{5,9,10}, porém em um pequeno número de casos.

Estima-se uma maior prevalência de obesidade na síndrome, justificada pelos defeitos hipotalâmicos que podem levar a alterações metabólicas como hiperfagia e alterações na via de sinalização das adiponectinas (como a leptina), favorecendo o desbalanço energético e, conseqüentemente, o ganho ponderal.^{5,11} A fisiopatologia das alterações dessa via ainda não são completamente conhecidas, porém a insensibilidade à leptina parece ter papel central e bem estabelecido¹². Além disso, as

deficiências hormonais hipofisárias, como a deficiência do GH, também contribuem para agravar o quadro de obesidade¹³. Estudos mostram que a reposição com hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH) não só auxilia no crescimento como também melhora a composição corporal, reduzindo a massa gorda e aumentando a massa magra.¹⁴

A obesidade é definida pelo acúmulo excessivo de gordura corporal devido a um balanço energético positivo que acarreta prejuízos na saúde de um indivíduo.¹⁵ Ela apresenta etiologia complexa, com interação multifatorial entre fatores genéticos, nutricionais, metabólicos, endócrinos, ambientais e psicossociais.^{15,16} É considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença crônica e como uma epidemia de saúde pública mundial, com aumento expressivo da sua prevalência ao longo dos anos, inclusive na faixa etária pediátrica.¹⁵ Crianças expostas a ambientes de vulnerabilidade social parecem estar sob maior risco de alterações imunológicas e metabólicas, favorecendo o ganho de peso e o desenvolvimento de obesidade.¹⁶

A importância da obesidade está na sua associação a um conjunto de doenças metabólicas caracterizadas por Hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, doença hepática não alcoólica e doenças cardiovasculares.^{15,16,17} Os critérios diagnósticos para Síndrome metabólica em adultos são bem estabelecidos, porém os pontos de corte em crianças e adolescentes ainda necessitam de mais estudos.¹⁵ No entanto, sabe-se que a obesidade infantil leva a uma inflamação vascular, predispondo a aterosclerose em idade precoce e ao aumento de níveis pressóricos. Além disso, sabe-se que o aumento de tecido adiposo na criança está diretamente relacionado a um aumento na resistência à insulina e a alterações no perfil lipídico.^{15,16}

Portanto, como estima-se uma maior prevalência de obesidade na DSO^{5,11} e como se sabe que a sua presença está intimamente relacionada a maior risco de doenças metabólicas como resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e doença hepática não alcoólica¹⁷, é possível prever que haja maior prevalência de Síndrome metabólica e risco cardiovascular em indivíduos com a síndrome. Além disso, devido a uma possível baixa massa magra, esses pacientes podem ter maior risco de osteopenia e fraturas. No entanto, até a presente data não foram encontrados estudos correlacionando as alterações metabólicas e esta condição especificamente.

A avaliação clínica de excesso de peso e o diagnóstico de obesidade em crianças e adolescentes são realizados por meio do índice de massa corporal (IMC) relacionado à idade e sexo.^{15,16,18,19} Todavia, ele sozinho não é capaz de diferenciar o excesso de gordura do aumento da massa muscular.^{15,16,20} Sendo assim, o emprego de outros métodos em conjunto se faz necessário.^{15,20}

A bioimpedância (BIA) é um método não invasivo, prático e barato, que consiste na estimativa dos componentes corporais, distribuição dos fluidos nos espaços intra e extracelulares e na qualidade, tamanho e integridade celular²⁰. Essa avaliação ocorre através da transmissão da corrente elétrica entre segmentos do corpo.²⁰ Esse método já é bem estabelecido em adultos, porém ainda pouco padronizado na faixa etária pediátrica, principalmente em populações específicas como indivíduos com DSO.²⁰

O Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG-UFRJ) é um hospital universitário pediátrico localizado na Cidade Universitária/Ilha do Fundão no Rio de Janeiro, voltado para a assistência terciária. O ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ, na unidade de pacientes externos, faz o atendimento e seguimento de pacientes com DSO. Os pacientes atendidos no ambulatório de endocrinologia são encaminhados para avaliação pela atenção primária, maternidade ou pelas demais especialidades de dentro do Instituto, como Neurologia, Oftalmologia ou Infectologia.

O seguimento de pacientes com DSO no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ iniciou a partir de 2004. Um estudo realizado em 2010²¹ identificou 5 pacientes com o diagnóstico de DSO, sendo feitas as suas análises clínicas. Em 2021 foi realizado um novo estudo com o objetivo de caracterizar o perfil clínico, laboratorial e de imagem desses pacientes, sendo identificados 27 pacientes, dos quais 18 ainda mantinham acompanhamento regular no ambulatório.

2. Justificativa

A DSO é uma condição clínica rara, muitas vezes não diagnosticada e pouco estudada. A caracterização do seu perfil metabólico e de composição corporal por BIA permite melhor manejo no tratamento e seguimento dos pacientes acometidos, melhorando a sua qualidade de vida.

Além disso, há a perspectiva do desenvolvimento de estudos futuros com o mesmo intuito em subgrupos de pacientes pediátricos com outras síndromes ou condições crônicas específicas com o fim de promoção global de saúde.

3. Fundamentação teórica

3.1 – Displasia septo-ótica

3.1.1 Histórico

A DSO, previamente chamada de Síndrome de Morsier¹, foi descrita pela primeira vez por David Reeves em 1941 em 1 paciente com 4 meses de idade com ausência de septo pelúcido associada a amaurose por anormalidade do nervo óptico.³ Posteriormente, George Morsier relatou uma série de casos em que se observou ausência de septo pelúcido e alterações de nervo óptico em autópsias.^{1,3,4} Em 1970, a associação com disfunções hipofisárias foi descrita pela primeira vez por Hoyt, que relatou uma série de casos de 4 pacientes com baixa estatura e HNO, nos quais foi também evidenciada agenesia de septo pelúcido.⁴ Ao longo dos anos, com o desenvolvimento de novos estudos, foi se observando a heterogeneidade da condição, com manifestações clínicas muito variadas, de maneira que Polizzi *et al.* sugeriram que a DSO fosse renomeada para complexo de DSO.³ No entanto, até o presente momento, a definição da síndrome continua sendo clínica e baseada na presença de pelo menos 2 critérios da tríade clássica: HNO, disfunções hormonais hipofisárias e defeitos cerebrais de linha média.²⁻¹⁰

3.1.2 Critérios diagnósticos

Hipoplasia de nervo óptico

A HNO é uma malformação congênita complexa, de causa desconhecida, que apresenta um espectro e pode ocorrer associada a manifestações clínicas diversas.¹¹ Seu acometimento pode ser uni ou bilateral e pode ocasionar distúrbios visuais de graus variados.^{4,11} Sua prevalência tem aumentado ao longo dos anos. Atualmente, é a segunda principal causa de distúrbios visuais congênitos, perdendo apenas para as causas corticais e é a principal causa de amaurose irreversível em crianças.¹¹ A HNO representa um fator de risco isolado para disfunções hormonais hipofisárias, as quais podem estar presentes em até 60-80% dos casos.¹¹ As suas manifestações clínicas podem ser observadas precocemente, com um comportamento visual alterado logo ao nascimento, nistagmo presente desde os primeiros meses de vida e estrabismo observado ainda no 1º ano de vida.⁴ O seu diagnóstico é realizado por médico

oftalmologista por meio de fundoscopia direta, na qual se observa um disco óptico pequeno e pálido.^{4,11} É realizada a relação entre as medidas do diâmetro do disco (DD) e da distância entre a mácula (DM) e a borda temporal do disco, de maneira que quando a razão DD/DM é $<0,35$ representa pior prognóstico visual. Os casos leves podem ser mais difíceis de diagnosticar, porém outras alterações no exame de fundo de olho, como alterações vasculares ou presença de duplo anel (hipo ou hiperpigmentado), podem auxiliar.^{4,11}

Malformações de linha média

Os defeitos de linha média classicamente consistem em agenesia completa ou parcial de septo pelúcido, presente em até 60% dos casos, e em alterações de corpo caloso como agenesia, disgenesia ou hipoplasia. No entanto, um vasto espectro de neuroimagem na DSO é descrito, combinando os defeitos de linha média com alterações de nervo/quiasma óptico, de sela túrcica, de bulbo olfatório e corticais.^{6,7} Quando as alterações corticais estão presentes, denominamos de DSO plus. O diagnóstico das malformações de linha média é realizado por meio de exames de neuroimagem, sendo a RM o exame de escolha, com maior acurácia e maior detalhamento.⁶ No entanto, a TC e a ultrassonografia transfontanela (USTF) também podem auxiliar, sendo muitas vezes mais facilmente disponíveis.⁸

Disfunções hipofisárias

As deficiências hormonais hipofisárias podem ser múltiplas ou acontecer de maneira isolada. Além disso, podem ocorrer em graus variados e podem evoluir ou surgir ao longo do tempo.^{3,5,21} A deficiência descrita como mais comum é a de GH, seguida pela de tireotrofina (TSH) e pela de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).^{3,5,21,22} As deficiências de gonadotrofinas são mais raras, porém disfunções como a ocorrência de puberdade precoce não são incomuns.^{3,5} Até 70% dos indivíduos com DSO podem apresentar deficiências hormonais^{3,5}.

Quando presente desde o nascimento, alguns sinais e sintomas podem auxiliar na suspeição e diagnóstico como a presença de hipoglicemia, icterícia prolongada, hipernatremia, desidratação e sinais de hipogonadismo como micropenis e criptorquidia. Já quando desenvolvida mais tardiamente, podemos observar baixa estatura ou atraso no crescimento.^{3,5}

A presença de alterações estruturais de sela túrcica aumenta as chances de desenvolvimento de disfunções hipofisárias.¹¹ No entanto, exames de neuroimagem evidenciando adenohipófise e neurohipófise normais não exclui a possibilidade da presença de deficiências hormonais ou de seu surgimento ao longo dos anos.¹¹

O diagnóstico de hipopituitarismo é realizado por meio da avaliação clínica complementada com dosagens hormonais para avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário.^{3,5,11,21,22} Pacientes que tenham o diagnóstico de DSO ou a suspeita diagnóstica, devem ter seu eixo avaliado periodicamente.⁵

3.1.3 Etiologia

A precisa etiologia da DSO ainda é desconhecida.^{2,3,4,8,9,11} No entanto, estudos retrospectivos e prospectivos tem consistentemente relatado associação com baixa idade materna e primiparidade, sendo estes considerados fatores de risco prenatais independentes para a condição.^{4,8,9,11}

Alguns estudos mostraram ainda associação com sangramentos no primeiro trimestre da gestação, tabagismo materno, ganho ponderal gestacional inadequado e condições socioeconômicas ruins, porém sem fortes embasamentos.^{2,3,11} Essas associações fizeram alguns autores sugerirem que a DSO seria consequência de uma disfunção e ruptura vascular.^{2,11}

Atualmente, as anomalias genéticas são responsáveis e identificadas em apenas 1% dos pacientes.^{3,4,11} Algumas mutações genéticas, como dos genes *HESX1*, *SOX2*, *SOX3* e *OTX2* já foram identificadas e descritas^{5,9,10}, porém mais estudos precisam ser desenvolvidos.

3.2 – Obesidade

3.2.1 Epidemiologia

A obesidade é considerada pela OMS como uma doença crônica e como uma epidemia de saúde pública mundial.^{15,16} Ao longo dos anos, tem se observado um aumento expressivo da sua prevalência tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, acometendo precocemente crianças e adolescentes.¹⁶ Em 2016, a OMS estimava que 41 milhões de crianças menores de 5 anos e que mais

de 34 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos no mundo estavam com sobrepeso ou obesidade.¹⁵ O Brasil segue a tendência mundial, apresentando um aumento da prevalência de excesso de peso considerável no ano de 2008-09 ao se comparar ao de 1974-75. O sobrepeso foi diagnosticado em 33,5% e a obesidade em 14,3% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos de idade. Houve um aumento de quase 300% no número de crianças nessa faixa etária com obesidade.¹⁵ Esses resultados podem ser justificados por mudanças no estilo de vida populacional, com mudanças nos padrões de comportamento alimentar, redução da atividade física e aumento do tempo de sedentarismo, que contribuem para um saldo energético positivo.^{15,16} Além disso, a pandemia de Covid-19 impactou significativamente a vida e a rotina das crianças e adolescentes, fazendo com que duplicasse a taxa de aumento de IMC quando comparado ao período pré pandemia.¹⁶ O aumento da prevalência da obesidade no Brasil é relevante e proporcionalmente mais elevado nas famílias de baixa renda.¹⁵ Sendo assim, estratégias de saúde pública objetivando-se a segurança alimentar e determinantes sociais e de saúde se fazem necessárias no combate e prevenção da obesidade.^{15,16}

3.2.2 Fisiopatologia

A obesidade tem etiologia multifatorial, com associação, na maioria dos casos, de fatores genéticos, ambientais e comportamentais que resulta em um balanço energético positivo. Esse excesso calórico, por sua vez, leva ao acúmulo excessivo de gordura corporal.^{15,16,17} A herança genética é na maioria das vezes poligênica, porém pode também ser monogênica e associada a síndromes.¹⁷ Existe uma complexa rede de sinalização envolvendo hormônios, neurotransmissores e imunotransmissores como: leptina, grelina, neuropeptídeo Y, colecistoquinina, adiponectina, interleucina-6 e do gene *Mitochondrial Pyruvate Carrier 1* (MPC-1) que participa na fisiopatologia da obesidade e sofre influência desses fatores genéticos, ambientais e comportamentais.^{15,17} Resultando, então, em alterações inflamatórias e em estresse oxidativo que resultarão em complicações como as doenças metabólicas.^{15,16,17}

O hipotálamo apresenta papel importante na regulação do peso corporal, controlando o consumo energético, o gasto calórico e o estoque de gordura. Condições clínicas com acometimento do sistema nervoso central (SNC) podem

implicar em disfunções hipotalâmicas, resultando em obesidade hipotalâmica.^{12,17} A fisiopatologia nesses casos inclui, por exemplo, uma perda da sensibilidade periférica a leptina e desregulação da atividade simpática do SNC. Com isso, observa-se uma polifagia e uma redução do metabolismo basal, resultado em balanço energético positivo e obesidade.¹⁷

3.2.3 Critérios diagnósticos

O diagnóstico é realizado por meio da avaliação do cálculo do IMC e desvio-padrão (escore Z) de IMC e sua devida correspondência com referenciais de normalidade para sexo e idade.

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), são consideradas com sobrepeso aquelas crianças e adolescentes com IMC $\geq p85$ e $< p95$ e com obesidade aquelas com IMC $\geq p95$ nos gráficos para sexo e idade.¹⁸

Já a OMS classifica aquelas crianças < 5 anos com sobrepeso quando o escore Z de IMC se apresenta entre $> +2$ e $\leq +3$ e com obesidade aquelas com escore Z $> +3$; e aquelas crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos com sobrepeso quando o escore Z de IMC se apresenta entre $> +1$ e $\leq +2$, com obesidade aquelas com escore Z entre $> +2$ e $\leq +3$ e com obesidade grave aquelas com escore Z $> +3$ para sexo e idade.¹⁹

3.2.4 Impactos

Crianças com obesidade comumente se tornam adolescentes e adultos com obesidade.¹⁶ Ela é fator de risco para o desenvolvimento a curto, médio ou a longo prazo de graves complicações.¹³⁻¹⁷ Primeiramente, a obesidade está associada ao surgimento de doenças metabólicas como doenças cardiovasculares, dislipidemia, diabetes, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica e doença hepática não alcoólica.¹³⁻¹⁷ Além disso, ela também coloca em risco a saúde mental na infância, aumentando a incidência de depressão, ansiedade e baixa autoestima.¹⁶ Outras consequências do excesso de peso são complicações físicas como o acometimento de articulações do joelho e inflamatórias como desencadeamento ou piora da asma brônquica.^{15,16} Por fim, além das consequências para o indivíduo, a obesidade em crianças e adolescentes também traz impactos coletivos, uma vez que está associada a custos elevados para os sistemas de saúde. Isso porque a ocorrência de suas

complicações físicas, metabólicas e mentais implica em uma maior procura de atendimento e exige muitas vezes intervenções ou tratamentos de alto custo.¹⁶

3.3- Composição corporal e a Bioimpedância

O diagnóstico baseado no IMC tem limitações, apresentando alta especificidade e baixa sensibilidade para a detecção de excesso de adiposidade, uma vez que não mede diretamente a composição corporal, não sendo capaz de diferenciar componentes de gordura daqueles livres de gordura.^{16,20} Por isso, em alguns casos pode sub ou superestimar a massa gorda.¹⁶ Por exemplo, quando avaliados exclusivamente pelo IMC, indivíduos com altos percentuais de massa magra podem ser incorretamente classificados com sobrepeso ou com obesidade, enquanto aqueles com baixos percentuais (devido a osteopenia ou sarcopenia) podem ser avaliados como eutróficos apesar de elevada massa gorda.

O padrão-ouro para a avaliação da composição corporal é absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA), que utiliza o mesmo aparelho de densitometria óssea. No entanto, apesar de acurado e pouco invasivo, há exposição à radiação, apresenta custo elevado, é de difícil acesso e depende de técnicos bem treinados para a sua utilização.^{16,20}

Como opção, temos a BIA que é um método não invasivo, barato, rápido e simples. Ela faz uma estimativa dos componentes corporais, distribuição dos fluidos nos espaços intra e extracelulares e na qualidade, tamanho e integridade celular²⁰. Essa avaliação ocorre através da transmissão da corrente elétrica pelo corpo, a partir de sensores que registram a impedância (oposição) dos segmentos corporais entre os membros superiores, inferiores e tronco.²⁰ Além da corrente elétrica de baixa frequência, que passa pelo espaço extracelular existe uma corrente elétrica de alta frequência que penetra a membrana celular. Essas múltiplas frequências fornecem o valor total de água corporal, extracelular e intracelular. Esse método já é bem estabelecido em adultos, porém ainda pouco padronizado na faixa etária pediátrica, principalmente em populações específicas como indivíduos com DSO.²⁰

Entretanto, pela praticidade e fácil acesso, é importante a realização de estudos para melhor validação e emprego da BIA em crianças e adolescentes, permitindo uma melhor avaliação da composição corporal nessas faixas etárias.

4. Objetivos

Objetivo geral:

Avaliar o perfil metabólico na coorte de pacientes com DSO acompanhada no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ.

Objetivos específicos:

- 1- Caracterizar o perfil clínico, laboratorial e de imagem da população estudada
- 2- Descrever a prevalência de obesidade na população estudada.
- 3- Avaliar a presença de alterações glicêmicas e de dislipidemia.
- 4- Avaliar o risco de esteatose hepática.
- 5- Avaliar a composição corporal.
- 6- Descrever as alterações metabólicas presentes junto a disfunções hormonais.
- 7- Descrever a composição corporal na presença de disfunções hormonais.

5. Casuística e métodos

Local do estudo:

A pesquisa foi realizada no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ. As dosagens laboratoriais foram realizadas no laboratório de análises clínicas (LAC) do IPPMG-UFRJ, no laboratório Diagnósticos Laboratoriais Especializados (DLE), conveniado ao IPPMG-UFRJ e no laboratório de análises clínicas do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB).

Desenho do estudo:

Estudo descritivo prospectivo e retrospectivo de coorte de pacientes com DSO acompanhados no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ.

Foram realizadas, durante as consultas de seguimento, entrevistas diretamente com o paciente e seu responsável legal. Após o seu consentimento, foi agendado novo encontro para a realização da aferição da composição corporal e da coleta de exames laboratoriais (dosagem metabólica e hormonal).

Casuística:

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos com diagnóstico de DSO em acompanhamento no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ no período de 2010 a 2023. Foi utilizado o arquivo nosológico do ambulatório para a seleção da amostra.

CrITÉRIOS de inclusão:

Pacientes com diagnóstico clínico de DSO.

Assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos pais e/ou responsáveis e do termo de assentimento pelos pacientes com idade superior a 10 anos.

CrITÉRIOS de exclusão:

Para dados prospectivos: Abandono do seguimento no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ.

Da etapa de composição corporal por BIA: <4 anos.

Metodologia do estudo:

O diagnóstico clínico de DSO foi caracterizado pela presença de pelo menos 2 componentes da tríade clássica:

Hipoplasia de Nervo Óptico (HNO).
Malformação de linha média.
Disfunção hipofisária

A HNO foi avaliada por meio de exame de fundoscopia realizado por oftalmologista; já as malformações de linha média foram diagnosticadas por exames de neuroimagem –TC ou RM ou USTF, com laudo emitido por médico radiologista; enquanto as disfunções hormonais hipofisárias foram avaliadas por meio de dosagens bioquímicas e hormonais séricas alteradas (valores descritos nas dosagens laboratoriais) que correlacionadas com a clínica foram diagnosticadas por médico endocrinologista. A deficiência de GH foi diagnosticada por meio de dosagens seriadas em testes de estímulo (com insulina ou glucagon ou clonidina); a deficiência de TSH por baixos níveis de T4 livre sem aumento de TSH associado; a deficiência de ACTH por baixos níveis basais de cortisol ou por testes de estímulo (com insulina ou glucagon) com dosagens seriadas, a disfunção de gonadotrofinas com dosagem de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) aumentadas em meninas <8 anos e meninos <9 anos ou reduzidas em meninas >13 anos e meninos >14 anos ;a deficiência de ADH quando evidenciada hipernatremia ou osmolalidade urinária baixa.

Diante da confirmação diagnóstica, os indivíduos com DSO e/ou seus responsáveis foram convidados a participar da pesquisa e, após concordância, os responsáveis assinaram o TCLE (APÊNDICE 1) antes da entrevista, exame físico e realização da análise da composição corporal e da coleta de sangue para a análise hormonal e metabólica.

Em seguida, foram submetidos a entrevista e os dados coletados foram anotados em formulário específico. (APÊNDICE 2)

A seguir foi realizado exame físico pelo pesquisador e coletadas as seguintes variáveis auxológicas:

- Estatura (cm): aferição realizada através de estadiômetro de mesa nos pacientes <2 anos e em estadiômetro de parede naquelas > 2 anos de idade.
- Peso (kg): aferição realizada através de balança digital.
- IMC: calculado através da fórmula peso em quilogramas/altura em metros².

Foram também avaliados os respectivos escores Z de peso, estatura e IMC, e os pacientes foram classificados de acordo com os referenciais do CDC de 2000¹⁸ e da OMS de 2006¹⁹, onde:

Baixa estatura foi definida por escore Z de estatura 2 desvios-padrões abaixo da média para idade e sexo.

Com relação ao estado nutricional foram classificados de acordo com o escore Z de IMC¹⁹ em:

- Menores de 5 anos de idade

Escore Z de IMC	Classificação Nutricional
> +3	Obesidade
>+2 a ≤ + 3	Sobrepeso
>+1 a ≤ + 2	Risco de Sobrepeso
≥ - 2 a ≤ + 1	Eutrófico
< -2 a ≥ - 3	Magreza
< - 3	Magreza acentuada

- 5 a 19 anos de idade:

Escore Z de IMC	Classificação Nutricional
> +3	Obesidade grave
>+2 a ≤ + 3	Obesidade
>+1 a ≤ + 2	Sobrepeso
≥ - 2 a ≤ + 1	Eutrófico
< -2 a ≥ - 3	Magreza
< - 3	Magreza acentuada

Após a coleta de dados e exame físico, os resultados foram registrados em ficha de coleta de dados (APÊNDICE 2), armazenada para eventuais consultas durante a análise do objetivo proposto.

Em nova data programada, conforme rotina de seguimento dos pacientes, foram realizadas medição da composição corporal e a coleta de amostra de sangue periférico.

As medidas da composição corporal foram realizadas através do exame de BIA e analisadas de acordo com os resultados e a base de dados utilizada. O aparelho de bioimpedância utilizado foi o modelo *Bioelectrical Body Composition Analyzer*, da marca *RJL systems*, modelo: Quantum II e série Q3538 II. O exame foi realizado com o paciente deitado em uma maca, em decúbito dorsal, onde foram colocados 2 eletrodos na mão direita e 2 eletrodos no pé direito. O aparelho forneceu resultados de Resistência e Reatância. Os valores foram, então, inseridos no software online da *RJL systems*, junto ao peso, altura, idade e sexo do paciente, para cálculo e geração da composição corporal. Os dados foram gerados a partir das equações pediátricas. Foram excluídos, apenas dessa etapa, aqueles pacientes menores de 4 anos de idade ou com resultados das variáveis incompatíveis com a base de dados utilizada. Os resultados encontrados foram registrados no prontuário e na ficha de coleta de dados (APÊNDICE 2).

Os valores de referência utilizados foram aqueles definidos pelo *software* da *RJL systems* a partir das equações pediátricas, sendo eles:

Sexo	% Massa gorda	% Massa magra	% Massa óssea	% Massa muscular
Masculino	12 a 26,8	73,2 a 88,0	5,2 a 5,9	38,8 a 50,6
Feminino	22,4 a 38,8	61,2 a 77,6	4,5 a 4,6	32,1 a 41,8

As amostras coletadas de sangue periférico foram enviadas aos laboratórios de análises clínicas para as dosagens metabólicas e hormonais. Todos os marcadores metabólicos foram analisados no equipamento sistema químico Vitros 5600 (Orto-Clinico Diagnósticos, *Johnson e Johnson*, Rochester, NY). Todas as análises seguiram as orientações do kit comercial específico (Orto-Clinico Diagnósticos, *Johnson e Johnson*, Rochester, NY). Os resultados encontrados foram registrados no prontuário e na ficha de coleta de dados (APÊNDICE 2).

Foram realizadas as seguintes dosagens laboratoriais.

- Perfil lipídico: colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos, medidos em mg/dL. Foram utilizados os valores de referência para indivíduos de 2 a 19 anos em jejum, definidos pela Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017)²³, de:

Colesterol total	<170mg/dL	
LDL	<110mg/dL	
HDL	>45mg/dL	
Triglicerídeos	<75mg/dL (<9 anos)	<90mg/dL (10 a 19 anos)

- Perfil glicêmico: glicemia de jejum (mg/dL). Foram utilizados os valores de referência definidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)²⁴. Os valores de glicemia após 8 horas de jejum foram classificados da seguinte forma:

Normal	< 100mg/dL
Intolerância à glicose Pré-diabetes	≥100 mg/dL e < 126mg/dL
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dL.

- Enzimas hepáticas: alanina aminotransferase (ALT ou TGP) e aspartato aminotransferase (AST ou TGO) medidas em mg/dL. Foram utilizados os valores de referência definidos pela *North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* (NASPGHAN)²⁵. Sendo, portanto, definidos como risco para esteatose hepática valores de ALT > 22 mg/dL em meninas e >26 mg/dL em meninos, além de uma relação AST/ALT < 1²⁵.

- Cortisol basal: em mcg/dL. Valores < 5mcg/dL indicam insuficiência adrenal. Foram também analisados testes de estímulo (com insulina ou com glucagon) previamente realizados e relatados em prontuário para avaliação da resposta, sendo aqueles com valores de cortisol > 18mcg/dL considerados normais.

- T4 livre: medidas em ng/dL. Foram utilizados os valores de referência recomendados pelo kit utilizado pelo LAC, sendo normais os valores entre 0,8 a 1,7ng/dL. Aqueles pacientes que já faziam reposição com levotiroxina foram orientados a tomar a dose

do dia apenas após a coleta do exame para não interferir na dosagem do T4 livre. Alguns resultados foram retirados de dados do prontuário do paciente.

- Avaliação do eixo do GH: foram analisados os testes de estímulo previamente realizados pelo paciente e relatados em prontuário. Foram considerados normais picos de GH >5mcg/L a qualquer momento do teste. Os testes utilizaram estímulo com insulina, clonidina ou glucagon. Além disso, foram dosados fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em ng/mL e sua proteína ligadora (IGFBP-3) em mcg/mL para auxiliar na avaliação do eixo, assim como para acompanhamento da resposta ao tratamento com reposição com rhGH naqueles pacientes que fazem uso. Os valores de referência utilizados foram aqueles sugeridos pelo laboratório DLE e baseados no kit utilizado pelo mesmo, variando de acordo com a faixa etária e o sexo do paciente.

Os dados obtidos foram armazenados no software Excel Microsoft 2016 para processamento e os resultados são apresentados de forma descritiva, com a distribuição de frequência simples, cálculos de média, mediana e desvio-padrão (DP), valores mínimos e máximos das variáveis quantitativas. As variáveis qualitativas são apresentadas por frequência e porcentagem. Os resultados obtidos são apresentados em tabelas e gráficos. As médias de peso, escore Z de peso, estatura, escore Z de estatura, IMC e escore Z de IMC foram calculadas com o programa Epi Info versão 3.5.2..

Questões éticas:

O estudo foi elaborado sob as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos, de acordo com a sua resolução nº 466/2012 e suas complementares e com o Código de Ética Médica Resolução nº1931/2009, artigos 99 e 110.

A autora deste estudo não apresenta conflitos de interesse e esta pesquisa não demandou recursos financeiros para a sua realização.

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa do IPPMG-UFRJ e aprovada sob CAAE: 57977322.8.0000.5264 (ANEXO 1).

A chefia do ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ foi informada da pretensão desse projeto e concordou com a realização da pesquisa nos respectivos setores. (APÊNDICE 3).

Os dados foram coletados em formulário específico (APÊNDICE 2), sem quaisquer itens que possam identificar o indivíduo. Além disso, somente os pesquisadores envolvidos no projeto tiveram acesso à coleta e aos dados armazenados.

Todos os indivíduos que se enquadraram nos critérios de inclusão para a participação da pesquisa foram previamente informados sobre o projeto e somente foram incluídos após estarem plenamente de acordo e assinarem o TCLE. (Apêndice 1).

6. Resultados

Foram selecionados 63 prontuários dentro do arquivo nosológico de pacientes acompanhados no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ, os quais apresentavam como diagnóstico primário ou diagnóstico secundário descritos como: “Displasia septo-óptica” ou “SOD” ou “DSO”. Destes, foram excluídos 15 por ainda não se enquadrarem nos critérios diagnósticos para DSO (tinham apenas 1 critério diagnóstico, sendo este HNO ou defeito de linha média). Com isso, foram designados 48 participantes para a pesquisa.

Desse N=48, 50% (n=24) eram do sexo feminino e 50% (n=24) do sexo masculino. Foram identificados 6 óbitos, 3 com acompanhamento em outros serviços e 11 com perda de seguimento e sem contato atualizado. Com isso, foram selecionados 28 participantes que mantem seguimento regular no ambulatório, com tempo médio de seguimento de $4,8 \pm 5,3$ anos.

A idade média de diagnóstico da DSO foi de $3,90 \pm 3,85$ anos (0,08 a 15), com distribuição mostrada no Gráfico 1. Já a idade média no momento do encaminhamento ao ambulatório de endocrinologia foi de $3,15 \pm 3,30$ anos (0,08 a 11,16), sendo 39,58% encaminhados ainda no primeiro ano de vida. A origem desse encaminhamento está representada na Tabela 1. Considerando os participantes que ainda mantêm seguimento (N=28), a idade média atual é de $7,46 \pm 4,83$ anos (0,66 a 15,5).

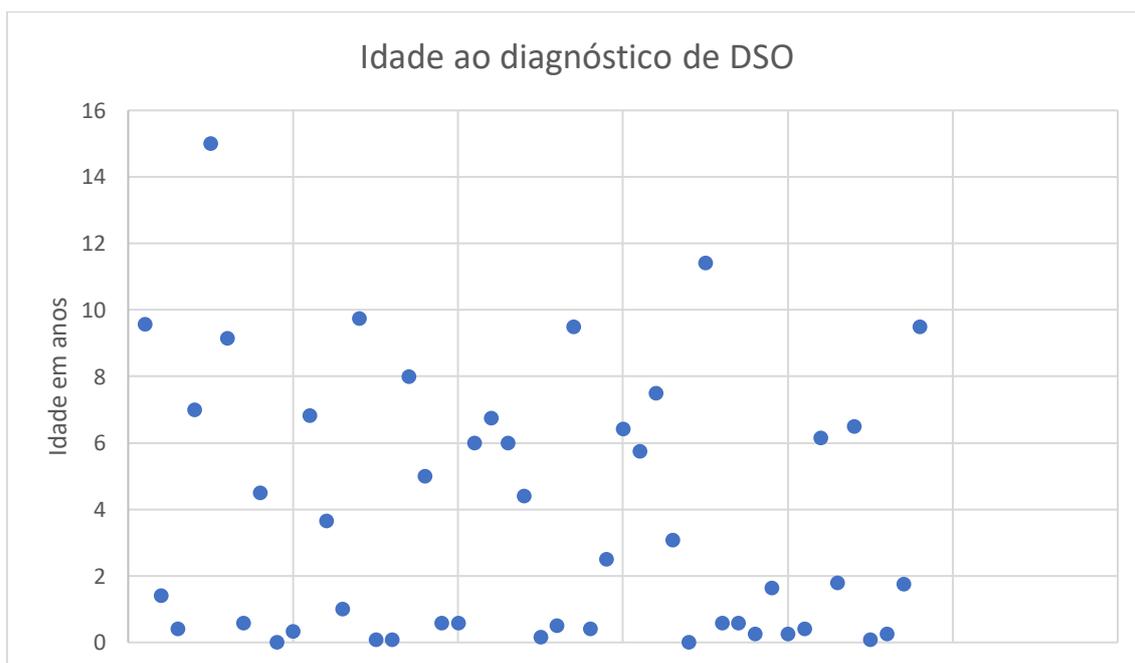


Gráfico 1: Distribuição dos participantes com DSO, de acordo com a idade de diagnóstico.

Tabela 1: Distribuição dos 48 participantes com DSO de acordo com o setor de origem do encaminhamento ao ambulatório de endocrinologia.

Setor	Frequência (%)	Número absoluto (N)
Pediatria geral	29,2	14
Neurologia	27,1	13
Maternidade	16,7	8
Oftalmologia	6,2	3
Infectologia	6,2	3
Gastroenterologia	4,2	2
Cirurgia pediátrica	2	1
Neurocirurgia	2	1
Diabetes	2	1
Genética	2	1
Desconhecido	2	1

Ao se analisar os dados perinatais, observa-se que 44,44% (n=20/45) eram filhos de mães primigestas, enquanto 53,33% (N=24) não. Nos demais (N=3) não foi possível obter tal informação. A idade materna ao nascimento pode ser observada no Gráfico 2.

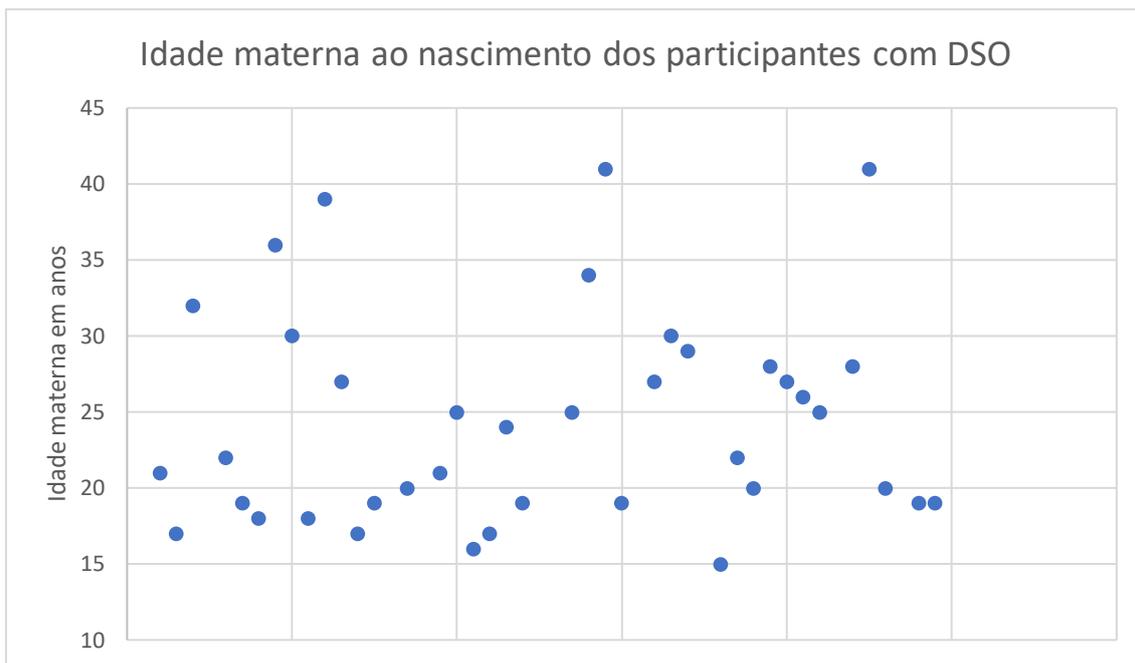


Gráfico 2: Idade materna ao nascimento dos participantes com DSO excluindo 9 pacientes, dos quais não foi possível obter tal informação.

A idade gestacional (IG) média de nascimento foi de $37,39 \pm 3,58$ semanas (25 a 42). Peso e comprimento ao nascer da população estudada são descritos na tabela 2.

Tabela 2: Idade gestacional, peso e comprimento ao nascer dos participantes com DSO.

Participante	Sexo	Idade gestacional em semanas	Peso ao nascer em gramas (g)	Comprimento ao nascer em centímetros (cm)
1	F	39	4650	53
2	F	40	3390	50
3	M	37,14	3560	51
4	F	NR	2975	49
5	M	39	3040	49
6	F	39	2980	51
7	M	36,42	2245	45
8	M	41	4076	53
9	F	33,28	1705	44
10	M	40,42	3275	46

11	F	31	1830	39
12	M	NR	2170	45
13	M	NR	3950	50
14	F	39	3530	49
15	F	NR	NR	NR
16	F	41	3074	51
17	M	38,57	2490	NR
18	M	39,7	2870	47
19	M	NR	NR	NR
20	F	37	3625	49
21	F	AT	2845	49
22	M	40	4000	52
23	M	35	1710	40
24	M	39,71	3470	51
25	F	NR	NR	NR
26	F	40,71	3835	52
27	F	39	1915	42
28	M	NR	NR	NR
29	M	NR	NR	NR
30	F	NR	3200	NR
31	F	25	1000	36
32	F	37,14	3060	49
33	F	39,42	2840	50
34	M	NR	NR	NR
35	M	38	3120	52
36	M	37,57	2420	45
37	M	32,85	1715	44
38	F	40	3420	51
39	M	31	1505	38,5
40	M	37	2060	43
41	F	39,7	3000	49
42	F	NR	1555	40
43	F	38	2950	45
44	M	38	2226	42
45	M	42	3470	50
46	F	NR	NR	NR
47	F	33	1675	NR
48	M	NR	NR	NR

NR: não relatado

As características clínicas observadas na primeira consulta estão listadas na Tabela 3.

Tabela 3: Sinais e sintomas encontrados nos participantes com DSO e suas frequências.

Característica clínica	Frequência (%)	Número absoluto (N)
Deficiência visual	43,7	21
Atraso desenvolvimento	43,7	21
Nistagmo	31,3	15
Baixa estatura	29,2	14
Colestase ou icterícia	25,0	12
Estrabismo	25,0	12
Crise convulsiva	25,0	12
Hipoglicemia	25,0	12
Micropênis	20,8	5/24
Prematuridade	16,7	8
Microcefalia	14,6	7
Hipernatremia	10,4	5
Obesidade	10,4	5
Fenda palatina	8,3	4
Deficiência auditiva	4,2	2

Quarenta e um participantes realizaram fundoscopia, dos quais 92,6% (N=38) apresentavam HNO: 30 (78,9%) bilateralmente e 8 (21,0%) unilateralmente. A idade média de diagnóstico da HNO foi de $2,33 \pm 3,42$ anos (0,08 a 15).

Quarenta e três participantes realizaram imagens radiológicas de crânio/encéfalo (TC ou RM ou USTF), dos quais 95,3% (N=41) apresentaram alterações estruturais, descritas na tabela 4.

Tabela 4: Alterações estruturais encontradas em exames radiológicos de crânio/encéfalo nos participantes com DSO.

Alterações estruturais	Frequência (%)	Número absoluto (N)
Septo pelúcido*	53	23
Corpo caloso*	49	21
Quiasma óptico	23	10
Esquizencefalia	11,6	5
Nervo óptico	9,3	4
Atrofia/displasia cortical	7	3
Em cerebelo	7	3
Holoprosencefalia	4,5	2
Lisencefalia	4,5	2
Calcificações	4,5	2
Gliose	4,5	2
Bulbo olfatório	2,3	1

*Ausente ou hipoplásico

Já as imagens radiológicas de hipófise foram realizadas em 28 participantes, dos quais 85,7% (N=24) mostravam alterações estruturais (Tabela 5).

Tabela 5: Alterações estruturais encontradas em exames radiológicos de sela túrcica nos participantes com DSO.

Alteração	Frequência (%)	Número absoluto (N)
Adenohipófise hipoplásica	65,7	16
Neurohipófise ectópica ou não visualizada	58,3	14
Haste hipofisária afilada ou ausente	45,8	11
Sela vazia	4,2	1

Quanto às disfunções hormonais, 73% (N=35) apresentam pelo menos uma deficiência, dos quais 2/3 tem múltiplas disfunções hipofisárias. A deficiência mais

prevalente foi a de TSH, seguida pela de GH e ACTH, conforme demonstrado no Gráfico 3. A idade média de diagnóstico da primeira disfunção hormonal foi de $4,25 \pm 3,71$ anos (0 a 12).

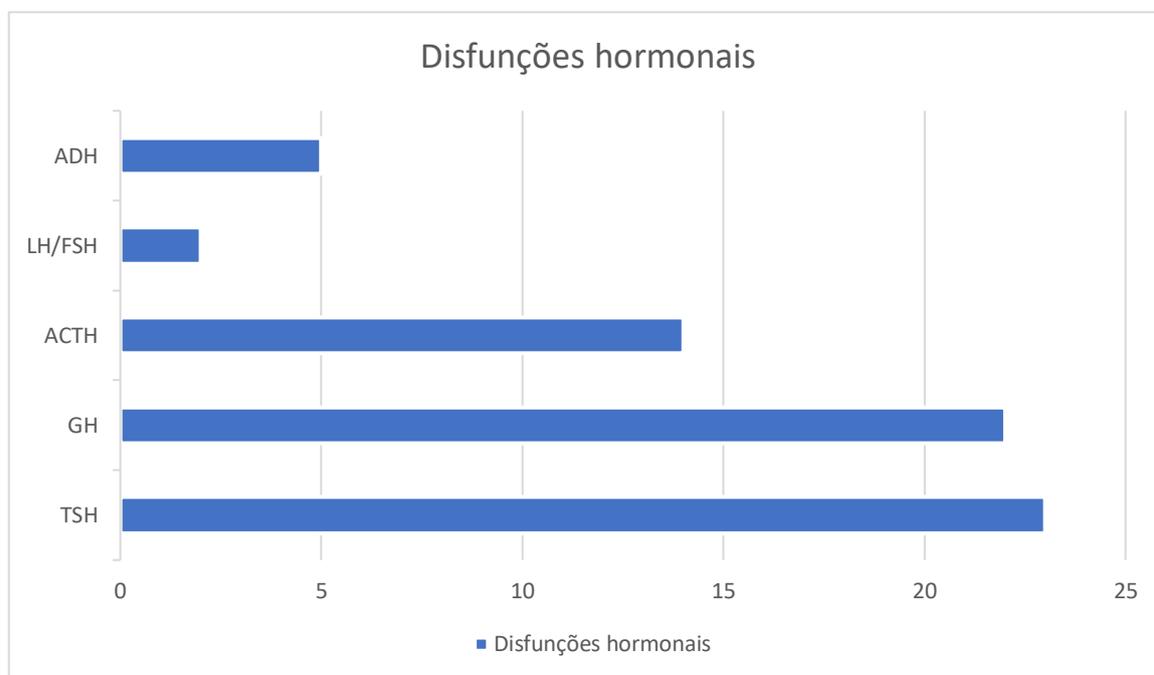


Gráfico 3: Número de participantes com DSO que apresentam cada disfunção hormonal (TSH, GH, ACTH, Gonadotrofinas, hormônio antidiurético -ADH)

Observou-se que 37,5% (N=18) dos participantes apresentavam os 3 critérios da tríade clássica de DSO.

Considerando os participantes que ainda mantém seguimento no ambulatório de endocrinologia (N=28) observou-se que:

Quanto à avaliação antropométrica, baseado na última consulta no ambulatório, os dados são apresentados na Tabela 6. Observa-se que 46,4% (N=13) apresenta baixa estatura (escore Z de altura abaixo de -2 desvios-padrões (DP) da média para idade e sexo); 10,7% apresentam sobrepeso e apenas 1 paciente (3,5%) tem obesidade.

Tabela 6: Altura, escore Z de altura, peso, escore Z de peso, IMC e escore Z de IMC dos participantes com DSO que mantém seguimento.

Participante	Idade	Sexo	Estatura (cm)	Escore Z de estatura	Peso (kg)	Escore Z de peso	IMC (kg/m ²)	Escore Z de IMC
3	4,58	M	92,4	-3,05	13,3	-2,49	15,5	0
5	15,5	M	170,6	-0,18	72,8	1,12	25	1,3
6	13,4	F	156,4	-0,35	40,2	-0,91	16,43	-1,09
7	1,83	F	82,6	-0,86	9,7	-2,3	14,2	**
8	4,5	M	114,3	1,97	33,3	3,9	25,48	4,19
10	4,5	M	96,7	-2,1	14,2	-1,74	15,19	-0,29
11	1,5	F	78,1	-0,68	9,7	-1,22	15,9	**
12	4,33	M	110,4	1,36	19,3	1,01	15,84	0,25
14	10,08	F	117,9	-3,21	22,3	-2,41	16	-0,42
16	0,88	F	52,5	-0,36	4,3	0,28	15,8	**
17	8,32	M	123,73	-1,03	19,9	-2,22	13	-2,65
18	11	M	144,3	0,11	38,8	0,39	18,63	0,58
20	11,75	F	146,6	-0,37	55,8	1,39	25,8	1,78
21	15,16	F	128,2	-5,27	24,8	-7,51	15	-2,6
22	10,88	M	129,7	-1,94	30,3	-0,89	18,01	0,38
23	6,75	M	120,6	0,08	20,9	-0,52	14,36	-0,94
26	1,08	F	70,9	-1,35	6,04	-4,75	12	**
27	14,75	F	129,9	-4,93	32,4	-3,5	19,2	-0,2
31	5,75	F	90,1	-5,16	15,2	-2,08	18,7	1,66
32	8,33	F	110,6	-3,41	20,2	-1,84	16,4	0,22
33	12,33	F	128,3	-3,36	27,5	-2,7	16,7	-0,67
38	1,91	F	76,8	-2,35	8,85	-3,08	15	**
39	15,16	M	141,2	-3,4	39	-2,41	19,6	-0,13
41	7,5	F	109,5	-2,87	18,6	-1,85	15,3	-0,19
43	4	F	86,45	-3,48	10,6	-3,87	14,18	-1,1
44	0,66	M	66,3	-1,49	7,75	-1,15	17,6	**
45	7,3	M	106,4	-3,21	17	-2,82	15	-0,4
47	5,25	F	117,1	1,52	21,4	0,93	15,6	0,32

* escore Z de IMC não classificável em menores de 2 anos pelo CDC.

Dos 28 participantes que mantêm seguimento regular, foi possível obter amostras sanguíneas de 26 deles para avaliação laboratorial da glicemia de jejum. Foi

encontrada uma glicemia média de $79,4 \pm 11,8$ mg/dL (52 a 115) e uma mediana de 77 mg/dL, sendo uma com valor classificado como intolerância à glicose.

Em 22 participantes, dos quais 20 apresentavam disfunções hipofisárias, foi realizada dosagem sérica do lipidograma, identificando um colesterol total médio de $184,6 \pm 35,93$ mg/dL (125 a 268), com mediana de 187 mg/dL, sendo que 63,6% apresentavam valores acima da referência de normalidade para idade. Além disso, foi encontrada uma média de LDL de $108,72 \pm 32,75$ mg/dL (46,2 a 178), com mediana de 112,7 mg/dL, sendo 54,5% com valores elevados para a idade, e uma média de HDL de $48,75 \pm 14,45$ mg/dL (26 a 75) com mediana de 48 mg/dL. Quanto à avaliação de triglicerídeos, foi encontrado um valor médio de $133,86 \pm 76,99$ mg/dL (49 a 359), com mediana de 107 mg/dL e 63,6% dos participantes com valores acima da referência de normalidade para a idade. (Gráfico 4)

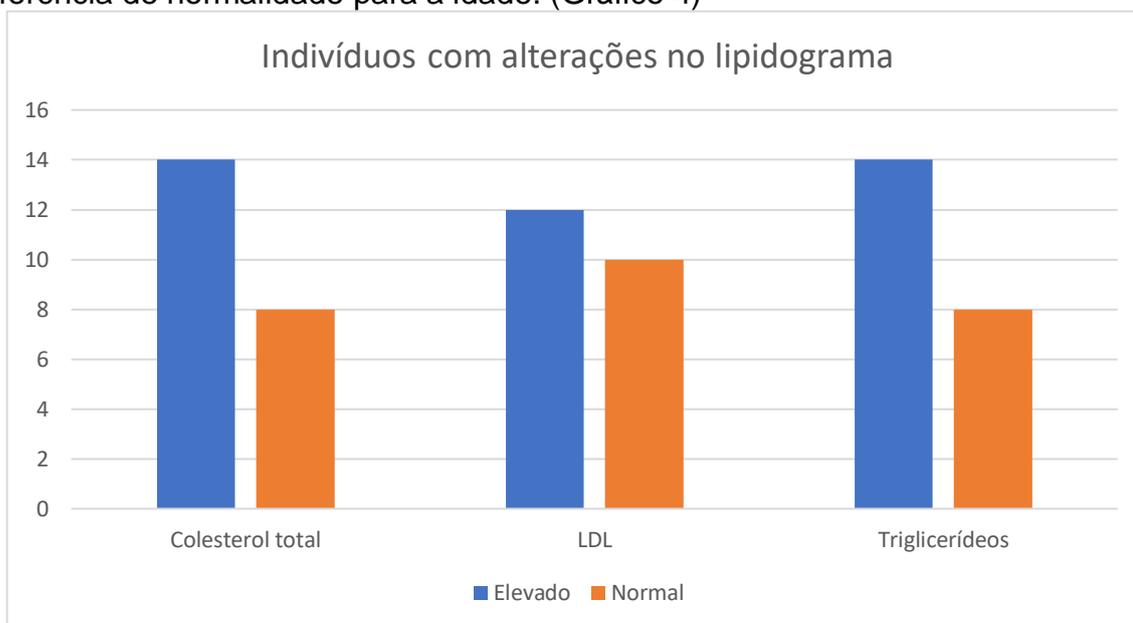


Gráfico 4: Distribuição de participantes com DSO, de acordo com alterações no seu lipidograma.

Foram avaliadas as enzimas hepáticas de 22 participantes, dos quais quatro (18,2%) apresentavam valores de ALT representando risco de esteatose hepática. No entanto, destes, apenas um apresentava uma relação $AST/ALT < 1$.

Dos 28 participantes com seguimento regular, 13 realizaram BIA para avaliação da composição corporal. Quinze foram excluídos dessa etapa por: estarem fora de faixa etária (N=8), baixa estatura grave (N=4) ou hipertonia importante (N=3). Dos 13 participantes que realizaram BIA, 12 apresentavam pelo menos uma deficiência hormonal. Os dados obtidos estão expostos na tabela 8.

Tabela 8: Percentuais de massa gorda, magra, óssea e muscular dos participantes com DSO que realizaram BIA e suas respectivas deficiências hormonais.

Partici pante	Sexo	% Massa gorda	% Massa magra	% Massa óssea	% Massa muscular	Deficiências hormonais	IMC kg/m2	Escore Z
6	F	8,8	91,2	5,1	37,7	GH	16,43	-1,09
8	M	43	57	3,2	28,4	DI / TSH	25,48	4,19
14	F	18,7	81,3	4,2	32,3	GH / TSH /ACTH	16	-0,42
18	M	24	76	4,5	31,3	GH/TSH/ACTH	18,63	0,58
20	F	48,9	51,1	2,9	20,3	GH/ TSH	25,8	1,78
21	F	18,3	81,7	4,5	26	GH/ ACTH	15	-2,6
22	M	29,4	70,6	4,3	25	GH/ TSH	18,01	0,38
27	F	36,6	63,4	3,5	19,1	GH/ TSH	19,2	-0,2
32	F	10,3	89,7	4,2	32,3	GH/ TSH	16,4	0,22
39	M	32,9	67,1	4,1	32	GH	19,6	-0,13
41	F	17	83	4	25,4	GH/ TSH/ ACTH	15,3	-0,19
45	M	5,4	94,6	4,5	26,6	GH	15	-0,4
47	F	5	95	4,7	32,8	Não	15,6	0,32

Na avaliação, foi encontrada uma mediana de 18,7% para massa gorda, com média de 22,95% \pm 14,34 (5 a 48,9%) e uma mediana de 81,3% para massa magra, com média de 77,05% \pm 14,34 (51,1 a 95%). Os percentuais de massa gorda e massa magra estão demonstrados no gráfico 5.

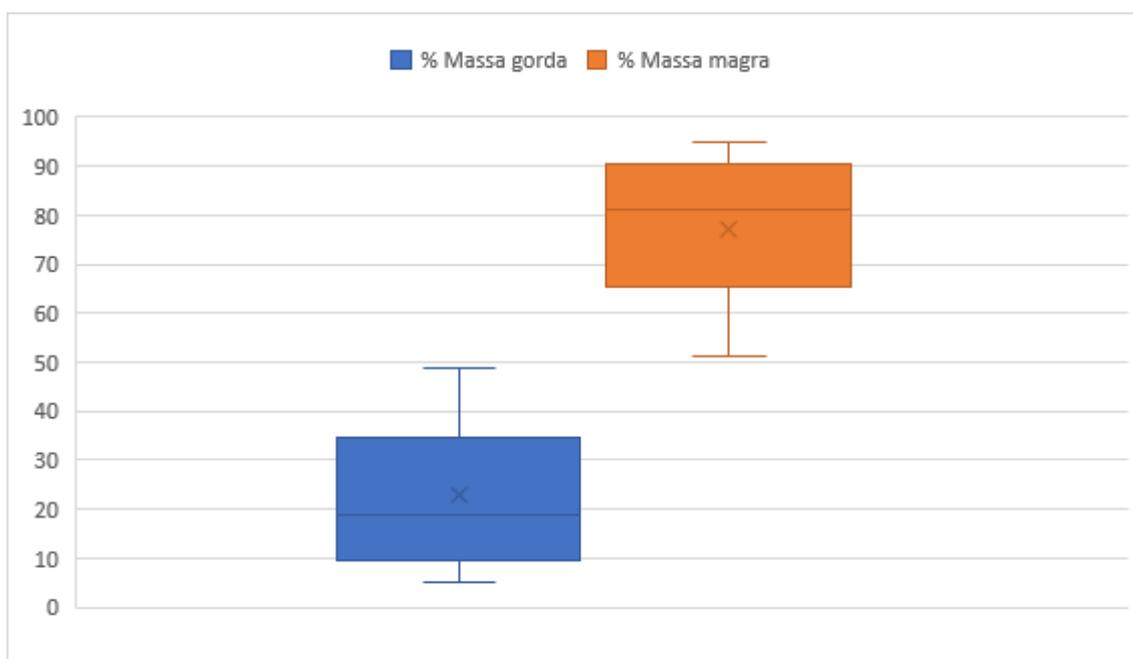


Gráfico 5: valores de massa gorda e massa magra dos 13 participantes com DSO

O percentual de massa gorda estava acima dos valores de referência em 3 participantes.

Na avaliação da distribuição da massa magra entre massa óssea e massa muscular, foi encontrada uma mediana de 4,3%, com média de $4,2\% \pm 0,61$ (2,9 a 5,1%) e uma mediana de 28,4%, com média de $28,4\% \pm 5,32$ (19,1 a 37,7%), respectivamente.

Dez participantes (77%) apresentaram percentual de massa óssea baixo e 9 participantes (69%) apresentaram percentual de massa muscular baixo. Onze participantes apresentaram pelo menos 1 destes percentuais abaixo dos valores de referência. Destes, apenas 1 apresentava valor de IMC de magreza.

7. Discussão

Nesta pesquisa foram identificados 48 pacientes do ambulatório de endocrinologia com DSO, demonstrando um aumento de quase 10 vezes ao se comparar a um estudo anterior realizado no mesmo local em 2010.²¹ Em estudos realizados pelo mundo nos últimos anos, tem-se observado um aumento dramático da incidência anual de DSO.^{7,8} Alguns autores demonstram um aumento de até 800% nas últimas duas décadas.⁷ No entanto, não é possível confirmar a existência de um real aumento da incidência de casos atendidos no nosso ambulatório, devido ao desenho desse estudo.

Por meio desta pesquisa, foi possível identificar que não há diferença de acometimento da DSO entre os sexos, assim como encontrado por Garne *et al.* em um estudo multicêntrico europeu⁸ e confirmado em estudos pelo mundo, como o de Webb & Dattani.³ Quanto à idade de diagnóstico da DSO, foi encontrada uma idade média de $3,90 \pm 3,85$ anos, a qual é bastante superior a encontrada em estudos da população canadense⁷ (média de 7,5 meses) e da população europeia⁸ (média de 2 meses, sendo 40% diagnosticados ainda no pré-natal). Isso pode ser explicado pelo fato de ser uma doença rara, da qual há um desconhecimento por grande parte dos médicos generalistas, os quais não suspeitam da mesma diante de alguns achados clínicos ou de imagem sugestivos, levando a um atraso no diagnóstico. Além disso, outra possível causa para a suspeição tardia da DSO é a deficiência de acompanhamento no pré-natal, não havendo acesso a exames, como ultrassonografia obstétrica de qualidade, de maneira que não se identificam precocemente anomalias de linha média como agenesia ou hipoplasia de corpo caloso ou de septo pelúcido.²⁶

A etiologia da DSO ainda é pouco conhecida, sendo algumas anomalias genéticas como mutações do *HESX1* e do *SOX2* já identificadas^{3,9,10}, porém encontradas em apenas um pequeno número de casos. Estima-se que as mutações conhecidas sejam responsáveis por apenas 1% dos casos de DSO.^{27,28} Dessa maneira, estudos têm cada vez mais se empenhado em avaliar os fatores ambientais e biológicos, principalmente perinatais, associados e que possam justificar a ocorrência de DSO.¹⁰ Neste estudo, observou-se uma elevada prevalência de DSO em primíparas e em gestações de mães menores de 25 anos de idade, confirmando o que se tem observado em pesquisas ao redor do mundo desde 1979.^{2,7,8,10} Há

poucas condições congênitas em que se associa a baixa idade materna a uma maior prevalência, sendo a gastrosquise a principal e mais bem estabelecida⁸. No entanto, pesquisas têm cada vez mais mostrado também uma forte associação da baixa idade materna com DSO.⁸

Quanto à idade gestacional ao nascimento, não se observou uma alta prevalência de pré-termos, o que contraria o estudo canadense de Khaper *et al*⁷, porém reforça os resultados encontrados por Riedl *et al*⁹. Geralmente, observa-se um risco aumentado de parto prematuro quando há anomalias congênitas presentes no feto.⁸ Entretanto, não há consenso na literatura sobre essa maior prevalência de prematuridade na DSO.

Foram encontrados com frequência sinais e sintomas como hipoglicemia (25%), icterícia/colestase neonatal (25%), micropênis (20,8%), os quais já se apresentam precocemente e permitem a suspeição da DSO. A hipoglicemia neonatal é um importante sinal de alerta para se pensar em hipopituitarismo e a sua identificação precoce com instituição de terapêutica adequada é decisiva para evitar sequelas neurocognitivas.³⁰ Todos os recém-nascidos apresentando tais sinais deveriam ser submetidos a avaliação endócrina e oftalmológica.³¹ Além desses sinais, também foram observados alterações visuais como nistagmo (31,3%), estrabismo (25%) e déficit visual (43,7%), os quais levam fortemente a suspeição de HNO e, conseqüentemente, de DSO. Geralmente, observa-se o desenvolvimento de nistagmo em torno do 1º ao 3º mês de vida, seguido de estrabismo ainda no 1º ano de vida.¹⁰

A HNO, um dos componentes da tríade clássica de DSO, é caracterizada por um disco óptico pequeno e pálido, diagnosticada através de exame de fundoscopia e é uma das principais causas congênitas de déficit visual.^{4,32} A HNO mostrou-se presente na maioria dos pacientes que realizaram fundoscopia no nosso estudo (92,6%), o que pode sugerir que a sua presença é importante fator de risco para disfunções endócrinas hipofisárias e, conseqüentemente, para DSO.^{32,33} A maioria demonstrou acometimento bilateral (78,9%), reforçando os achados da literatura^{2,4,7,10,32}, em que se encontra uma prevalência média de 80%, dos quais 80% apresenta amaurose absoluta.¹⁰ O acometimento bilateral, quando comparado à HNO unilateral também aumenta o risco tanto para disfunções hormonais quanto para atraso do desenvolvimento.^{3,10,32}

Outro componente da tríade, as alterações estruturais de linha média encontradas na DSO podem facilmente ser identificadas por meio de TC ou RM de crânio, ou até mesmo USTF quando realizada na presença de fontanela anterior aberta. As manifestações características da DSO são aquelas de acometimento da linha média como agenesia/hipoplasia de septo pelúcido ou de corpo caloso, e também alterações do trato óptico como HNO ou afilamento do quiasma óptico.^{6,34} No nosso estudo, as alterações mais prevalentes foram as de septo pelúcido (53%), seguidas pelas de corpo caloso (49%), quiasma óptico (23%) e nervo óptico (9,3%), confirmando os achados da literatura.^{31,32,33} Importante, ainda, reforçar que os exames de neuroimagem não são o método ideal para o diagnóstico de HNO, mas sim o exame de fundoscopia.⁴ Sendo assim, justifica-se uma porcentagem tão menor de alterações de nervo óptico identificadas por RM ou TC quando comparada ao número de HNO diagnosticadas em nossos pacientes. Outras alterações identificadas nessa pesquisa foram a esquizencefalia (11%) e a lisencefalia (4,5%), as quais consistem em alterações corticais, que quando presentes configuram um quadro denominado de DSO *plus*.^{6,35} Tal condição parece estar associada a um atraso do desenvolvimento mais grave do que aquele encontrado na DSO sem alterações corticais.³⁵

Quanto à avaliação estrutural da sela túrcica foi identificado que a grande maioria dos pacientes submetidos ao exame de neuroimagem apresentava alterações [24/28(85,7%)]. Esse número é maior do que o normalmente descrito na literatura¹¹, mas pode ser justificado pelo viés de que muitos pacientes são encaminhados ao ambulatório por já apresentarem sinais ou sintomas de deficiências hormonais, enquanto aqueles que ainda não manifestaram tais disfunções não despertam no médico generalista a necessidade do encaminhamento. Aqueles pacientes com DSO que apresentam alterações estruturais de sela túrcica já possuem ou têm maior possibilidade de desenvolver em algum momento disfunções hipofisárias.¹¹ Contudo, o achado de adenohipófise e neurohipófise normais na neuroimagem, não exclui a possibilidade de alterações endócrinas do eixo hipotálamo-hipófise, sendo essas presentes em até 66% dos casos com RM de sela túrcica normais de pacientes com DSO.¹¹ Dessa maneira, se faz imperativo que todos os pacientes com DSO, independentemente do resultado da neuroimagem, mantenham seguimento e avaliação periódica de suas funções endócrinas do eixo hipotálamo-hipofisário para que sejam diagnosticadas possíveis disfunções.³

Em relação às disfunções hipofisárias, o 3º e último componente da tríade, elas podem manifestar-se isoladamente ou associadas e em graus variados.¹⁶ Observamos que 73% dos pacientes apresentavam pelo menos uma deficiência hormonal. Isso mostra uma correlação com a literatura, onde encontramos estudos mais recentes e com grandes coortes apresentando resultados similares.^{5,36} As pesquisas demonstram que a idade média de manifestação da primeira disfunção hipofisária na DSO é maior do que aquela observada nos hipopituitarismos isolados não sindrômicos, que é de 8,54 anos.³⁶ No entanto, nesse estudo encontramos uma idade média de diagnóstico de $4,25 \pm 3,71$ anos, que é bastante inferior e mais próxima àquela encontrada nas deficiências isoladas.³⁶ Isso pode ser explicado pelo fato de que os pacientes encaminhados ao ambulatório de endocrinologia são rapidamente investigados para alterações do eixo hipotálamo-hipofisário. Além disso, outro fator de risco para o desenvolvimento de deficiências mais precocemente parece ser a presença de anomalias de sela túrcica (de adenohipófise e/ou neurohipófise), o que também pode justificar o achado dessa pesquisa, já que muitos dos nossos pacientes apresentavam tais alterações estruturais.

Dentro das disfunções hipofisárias, tem-se relatado como mais prevalente na DSO a deficiência de GH.^{3,9,36,37} Apesar disso, nosso estudo observou uma maior prevalência de deficiência de TSH seguidas pelas de GH e ACTH, porém a diferença não parece ser estatisticamente relevante devido ao N de participantes. Entretanto, tais achados demonstram que a deficiência de GH não é componente obrigatório do hipopituitarismo e não necessariamente será a primeira deficiência a manifestar-se, reforçando o que tem mostrado a literatura atual³⁶. A alta prevalência de disfunção de TSH alerta para a importância de seu diagnóstico e instituição de tratamento precoce, uma vez que o hipotireoidismo tem se mostrado significativa causa de déficit do desenvolvimento, principalmente intelectual, nessas crianças.³² Além disso, o hipotireoidismo congênito central é, em sua maioria, não diagnosticado no teste de triagem neonatal¹¹, o que reforça a extrema necessidade de atentar-se a essa possível deficiência. Toda criança apresentando sinais ou sintomas de hipopituitarismo, HNO ou malformações de linha média deve ser submetida à avaliação endócrina.^{7,11}

A baixa estatura, caracterizada por estatura abaixo de -2DP para idade e sexo e um dos principais motivos de encaminhamento ao endocrinologista³⁸, mostrou-se presente em 13/28 dos pacientes no seguimento ambulatorial e esteve presente em

quase 1/3 na clínica inicial no primeiro atendimento, o que demonstra a sua relevância no diagnóstico da DSO. Ela reflete um déficit de crescimento, o qual pode ser o primeiro, e muitas vezes o único sinal clínico de deficiência de GH³⁸, que é a mais frequente alteração hormonal encontrada na DSO.^{3,9,36,37} Além disso, a baixa estatura também é uma possível manifestação clínica do hipotireoidismo³⁸, o qual também é significativamente presente na síndrome, como visto nesse estudo.

Quanto ao estado nutricional avaliado pelo IMC, encontramos uma grande heterogeneidade na nossa população, variando desde a magreza extrema até a obesidade, sendo esta presente na clínica inicial (em 10,4%), e identificada em apenas 1 paciente no seguimento ambulatorial. Isso reforça alguns achados da literatura, onde se observa que não há um perfil característico de IMC na DSO, diferentemente do que ocorre no hipopituitarismo isolado, no qual há uma tendência maior a obesidade.³⁶ No entanto, isso contraria muitos estudos anteriores, os quais demonstram uma maior prevalência de obesidade na síndrome, justificada pelos defeitos hipotalâmicos que podem levar a alterações metabólicas (hiperfagia, insensibilidade a leptina) e favorecer o ganho ponderal.^{3,11} Tanto crianças com déficit ponderal quanto aquelas com excesso de peso necessitam de acompanhamento nutricional regular.¹¹

Devido aos relatos na literatura de maior prevalência de síndrome metabólica em pacientes com hipopituitarismo^{13,14,39}, se faz importante a avaliação laboratorial dos pacientes com DSO, uma vez que >70% têm hipopituitarismo. No entanto, não foram encontrados estudos sobre o perfil metabólico com uma população de DSO especificamente.

Ao analisar o perfil glicêmico dos pacientes com DSO, encontramos uma glicemia média normal ($79,4 \pm 11,8$ mg/dL), porém mais próxima ao limite inferior da normalidade. Isso pode ser justificado pelo fato de que muitos dos nossos pacientes com DSO apresentam hipopituitarismo e, conseqüentemente, uma tendência maior a episódios de hipoglicemia⁴⁰. A ausência de hormônios contra-reguladores como GH e cortisol reduz a produção hepática de glicose.⁴⁰ Além disso, a baixa concentração de IGF-1 pode aumentar a expressão do seu receptor, aumentando a ligação de insulina ao mesmo, contribuindo para maior sensibilidade e, conseqüentemente, níveis séricos

mais baixos de glicose.^{41,42} Esses resultados reforçam um estudo anterior com pacientes com hipopituitarismo⁴³.

Já a avaliação do lipidograma demonstrou a presença de dislipidemia na maioria dos pacientes avaliados, sendo que mais da metade apresentou colesterol total elevado, mais da metade LDL elevado e quase 2/3 hipertrigliceridemia, reforçando os resultados dos estudos com pacientes com hipopituitarismo^{39,42,44,45}. Isso pode ser explicado pelo fato de que o metabolismo hepático de lipídeos, como de regulação e expressão de receptores de LDL é, em grande parte, regulada pelo GH, mas também pelos hormônios tireoidianos⁴³. Como 20/22 dos pacientes avaliados apresentava disfunções hormonais e as deficiências de TSH e GH foram as mais prevalentes, era esperado encontrar um grande número com alterações em seu lipidograma. No entanto, devido ao N de participantes em nosso estudo, não foi possível comprovar tal associação com um intervalo de confiança adequado. A dislipidemia está associada ao maior risco cardiovascular e parece se beneficiar não só das reposições hormonais como também, em alguns casos, do uso de estatinas.^{39,45} Portanto, é indispensável a avaliação de lipidograma dos participantes com DSO.

Quanto ao risco de esteatose hepática, a minoria dos pacientes apresentou ALT acima dos valores de referência e apenas 1 apresentava a relação AST/ALT<1. Esse resultado é contrário a estudos anteriores com pacientes com hipopituitarismo, nos quais se demonstrou uma maior prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)^{39,46}, sendo a esteatose hepática o seu primeiro estágio.²⁵ A fisiopatologia da doença envolve um processo complexo de estresse oxidativo, cascata de citocinas e inflamação^{25,39}, tendo como fatores de risco a resistência à insulina, a obesidade e a dislipidemia^{25,39,46}. Além destes serem mais prevalentes nos pacientes com hipopituitarismo^{39,40,43,44,45}, as deficiências hipofisárias como de GH, TSH e gonadotrofinas presentes nestes indivíduos também contribuem para alterar o metabolismo hepático e, conseqüentemente, favorecer ao desenvolvimento de DHGNA^{39,46}. Os resultados distintos do nosso estudo podem ser justificados pelo fato de que não foi observada maior prevalência de sobrepeso e obesidade nos pacientes com DSO e, além disso, trata-se de uma população pediátrica, enquanto na literatura a maioria dos estudos foi realizada com adultos com hipopituitarismo.

A BIA foi realizada em 13 pacientes com DSO (12 com hipopituitarismo), dos quais apenas 1 apresentava IMC de obesidade e 1 de sobrepeso. Apesar disso, 23% apresentaram percentual de massa gorda acima dos valores de referência ($22,95\% \pm 14,34$), reforçando os dados da literatura de que o IMC não é capaz de distinguir os componentes da composição corporal, não sendo, portanto, o melhor preditor do percentual de gordura.^{20,47} Além disso, Beshyah *et al.* já haviam demonstrado que pacientes com hipopituitarismo têm percentual de massa de gordura elevado, com distribuição central, a despeito de um IMC normal.⁴⁸ As disfunções hipofisárias, principalmente a deficiência de GH⁴², parecem favorecer esse excesso de gordura, principalmente centrípeta^{13,14,39,43,48}, a qual aumenta o risco de Síndrome metabólica^{17,39}. Sendo assim, esses pacientes com hipopituitarismo apresentam risco cardiovascular mais elevado quando comparado à população geral^{39,43,48}, sendo, então, importante nos atentar a essa possibilidade nos pacientes com DSO. Infelizmente, devido ao N de pacientes que realizaram BIA em nosso estudo, não foi possível comprovar a associação de aumento de gordura à deficiência de GH.

Outro dado que a BIA nos mostrou foi um baixo percentual de massa magra ($77,05\% \pm 14,34$), apesar de apenas 1 dos pacientes apresentar IMC de magreza. As deficiências hipofisárias não só elevam o percentual de gordura como também reduzem a massa magra, alterando a distribuição dos componentes da composição corporal.^{42,48} A ação do GH especificamente tem papel na composição corporal bem estabelecido na população pediátrica, com estudos demonstrando a melhora dos percentuais de massa magra com o início da terapia de reposição hormonal em pacientes com DGH^{14,42,49}. Isso pode ser justificado pela ação anabólica do GH, aumentando tanto massa óssea quanto massa muscular.⁵⁰ No nosso estudo, 11/13 participantes apresentavam DGH, porém não foram avaliados quanto ao uso ou não de rhGH, ou até mesmo à adesão ao tratamento. Além disso, não foi possível associar a baixa massa magra diretamente à DGH devido ao desenho do nosso estudo e N restrito de participantes. Ferruzzi *et al.* defende a avaliação periódica da composição corporal antes, durante e após o tratamento com rhGH em crianças com hipopituitarismo. Recomenda, ainda, fortemente que a BIA não seja substituída pela avaliação do IMC, uma vez que este não é capaz de predizer os percentuais de massa gorda e magra⁴⁹, dado que foi corroborado em nosso estudo.

Não foram encontrados, até o momento, estudos sobre a composição corporal de pacientes com DSO. No entanto, um estudo com pacientes com HNO e DGH foi realizado nos EUA, no qual foram avaliados os efeitos do tratamento com rhGH na antropometria e distribuição de massas gorda e magra.⁵¹ Os resultados mostraram uma piora do IMC devido ao aumento de peso absoluto. No entanto, demonstraram uma redução da massa gorda⁵¹, sendo, portanto, mais um dado que corrobora os nossos achados, de percentuais de massa gorda elevada a despeito de um IMC normal, em um grupo de pacientes semelhante ao nosso.

Por fim, foram avaliados, por meio da BIA, os percentuais de massa óssea dos nossos pacientes. A densitometria óssea é considerada o padrão-ouro para a avaliação da densidade mineral-óssea^{48,49}. No entanto, exige equipamento radiológico específico e caro, não sendo facilmente acessível na prática clínica.⁴⁹ Enquanto isso, a BIA é um método simples, não invasivo e de menor custo e de mais fácil acesso, que tem se mostrado acurado e validado.^{20,49} Cerca de $\frac{3}{4}$ dos pacientes que realizaram BIA apresentou baixo percentual de massa óssea ($4,2\% \pm 0,61$). Esse dado reforça estudos^{48,49,50} que demonstraram uma redução da densidade mineral-óssea em pacientes com hipopituitarismo, principalmente naqueles com DGH sem tratamento. A redução da massa óssea aumenta o risco de fraturas, osteopenia e osteoporose no futuro.^{50,52}

A causa para a baixa massa óssea em pacientes com hipopituitarismo não é completamente conhecida, com uma provável associação de múltiplos fatores.⁵² É sabido que vários hormônios regulados pelo eixo hipotálamo-hipófise participam direta ou indiretamente do metabolismo mineral-ósseo.^{53,54,55} No entanto, a deficiência de GH parece ser um fator chave e independente para a redução da massa óssea nesses pacientes.^{52,53} Em nosso estudo, a maioria dos participantes tinha DGH, porém devido ao desenho do mesmo e ao N pequeno, não foi possível defini-la como fator causal ou até mesmo excluir outros fatores como viés.

Nosso estudo apresentou algumas limitações, principalmente no tamanho da amostra, dificultando análises estatísticas maiores e de associação causal. A DSO é uma condição rara, o que já limita o número de candidatos ao estudo. Além disso, o período no qual ele foi realizado coincidiu com a pandemia de Covid-19, resultando na perda de seguimento de alguns pacientes. Por medo de comparecer ao hospital,

muitos faltaram às consultas regulares e, mesmo por meio de busca ativa, não foi possível realizar a remarcação de consultas de alguns devido a contatos desatualizados. Para mais, devido a potencial gravidade da DSO, ocorreram alguns óbitos durante o seguimento. Ainda devido à gravidade da síndrome, muitos participantes apresentam acometimento neurológico importante, com restrição de locomoção e déficit cognitivo grave, o que faz com que o deslocamento para atendimento hospitalar seja bastante difícil. As famílias dos nossos pacientes apresentam, muitas vezes, condições socioeconômicas precárias, o que também contribui para o difícil acesso a transporte adequado até a consulta. Outro fator limitante foi a restrição de uso da BIA em menores de 4 anos, baixa estatura e hipertonia grave, o que excluiu muitos participantes dessa etapa do estudo. Cabe ainda ressaltar que, devido a crises econômicas pelas quais o hospital atravessou no período, houve dificuldade na realização de exames laboratoriais por falta de reagente, ocasionando em atrasos no cronograma e perdas de participantes no período.

8. Conclusões

Observou-se aumento expressivo do número de casos ao se comparar com estudo anterior realizado na nossa instituição, sem diferença de acometimento entre os sexos. A baixa idade materna ao nascimento foi observada em cerca da metade dos pacientes.

As manifestações clínicas que mais frequentemente levaram à suspeição de DSO foram atraso do desenvolvimento, nistagmo e baixa estatura. Mais de 1/3 dos pacientes apresentava os 3 critérios da tríade clássica de DSO e 2/3 disfunções hipofisárias, sendo a deficiência de TSH a mais frequente, seguida pela deficiência de GH e ACTH.

Não se observou alterações significativas nos valores de glicemia ou transaminases hepáticas. No entanto, a dislipidemia se mostrou presente na maioria dos pacientes, com mais da metade apresentando LDL elevado e quase 2/3 hipertrigliceridemia.

A maioria dos pacientes foi classificada como eutrófica pelo IMC. No entanto, no exame de BIA, 1/4 apresentou percentual elevado de massa gorda e quase 80% baixo percentual de massa magra, sendo 3/4 com baixo percentual de massa óssea, sugerindo que este seja um método mais adequado para avaliação da composição corporal.

9. Referências

- 1- De Morsier G. Studies on malformation of cranio-encephalic sutures. III. Agenesis of the septum pellucidum with malformation of the optic tract. *Schweiz Arch Neur Psychiatr.*1956;77:267–92.
- 2- Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr.* 2006;148(1):85-8.
- 3- Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(4):393–97.
- 4- Garcia Fillion P, Borchet, M. Optic Nerve Hypoplasia Syndrome: A Review of the Epidemiology and Clinical Associations. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(1):78–89
- 5- Oatman OJ, McClellan DR, Olson ML, Garcia-Filion P. Endocrine and pubertal disturbances in optic nerve hypoplasia, from infancy to adolescence. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015; 2015(1):8.
- 6- Signorini SG, Decio A, Fedeli C, Luparia A, Antonini M, Bertone C et al. Septo-optic dysplasia in childhood: the neurological, cognitive and neuro-ophthalmological perspective. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(11):1018-24.
- 7- Khaper TBS, Bunge M , Clark I, Rafay MF, Mhanni A, Kirouac N et al. Increasing incidence of optic nerve hypoplasia/septo-optic dysplasia spectrum: Geographic clustering in Northern Canada. *Paediatr Child Health.* 2017;22(8):445-53.

- 8- Garne E, Rissmann A, Addor MC, Barisic I, Bergman J, Braz P et al. Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age – A EUROCAT study. *Eur J Med Genet.* 2018;61(9):483-8.
- 9- Atapattu N, Ainsworth J, Willshaw H, Parulekar M, MacPherson L, Miller C, et al. Septo-optic dysplasia: antenatal risk factors and clinical features in a regional study. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(2):81–7.
- 10-Borchert, M. Reappraisal of the Optic Nerve Hypoplasia Syndrome. *J Neuroophthalmol.* 2012;32(1):58-67.
- 11-Ryabets-Lienhard A, Stewart C, Borchert M, Geffner ME. The Optic Nerve Hypoplasia Spectrum Review of the Literature and Clinical Guidelines. *Adv Pediatr.* 2016;63(1):127-46.
- 12-Bereket A, Kiess W, Lustig RH, Muller HL, Goldstone AP, Weiss R et al. Hypothalamic obesity. *Inter Association for the Study of Obesity.* 2012
- 13- Lin HH, Kang MJ, Yun IS, Lee YA, Shin CH, Yang SW. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in young adults with childhood-onset hypopituitary growth hormone deficiency. *Korean J Pediatr* 2010; 53(10):892-97.
- 14-Fukuda I, Hizuka N, Yasumoto K, Morita J, Kurimoto M, Takano K. Metabolic co-morbidities revealed in patients with childhood-onset adult GH deficiency after cessation of GH replacement therapy for short stature. *Endocr J* 2008; 55:977-84.
- 15- Departamento Científico de Nutrologia. Obesidade na infância e adolescência – Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria. 3ª edição. São Paulo. SBP. 2019

- 16-Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2): e2022060640
- 17-Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr; 15(4):6184–223.
- 18-Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. *National Center for Health Statistics. Vital Health Stat*. 2002;11(246):1-203.
- 19-WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr*. 2006;25(450):1-104.
- 20-Ward, LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 3:194–99.
- 21-Ferran K, Paiva IA, Gilban DLS, Resende M, Souza MAR, Beserra ICR et al. Septo-optic dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(3):400-05.
- 22- Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol*. 2005;63:121-30.
- 23- Faludi AA, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76.
- 24- Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023.
DOI: [10.29327/5238993](https://doi.org/10.29327/5238993)

- 25-Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *JPGN* 2017; 64: 319–34.
- 26-Shinar S, Blaser S, Chitayat D, Selvanathan T, Chau V, Shannon P et al. Long-term postnatal outcome of fetuses with prenatally suspected septo-optic dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56:371–77.
- 27-McNay DE, Turton JP, Kelberman D, Woods KS, Brauner R, Papadimitriou A et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):691–97.
- 28-Mellado C, Poduri A, Gleason D, Elhosary PC, Barry BJ, Partlow JN et al. Candidate gene sequencing of LHX2, Hesx1, and SOX2 in a large schizencephaly cohort. *Am J Med Genet A.* 2010; 1562(11):2736–42.
- 29-Riedl S, Vosahlo J, Battelino T, Stirn-Kranjc B, Brugger PC, Prayer D, Müllner-Eidenböck et al. Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr.* 2008;167(11):1269-76.
- 30- Mutz I, Millner M, Borkenstein M. Optic nerve hypoplasia and growth hormone deficiency: de Morsier's syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* 1984;96(3):432-35.
- 31- Siatkowsk RM, Sanchez JC, Andrade R, Alvarez A. The Clinical, Neuroradiographic, and Endocrinologic Profile of Patients with Bilateral Optic Nerve Hypoplasia. *Ophthalmology.* 1997;104(3):493-96.

- 32-Garcia-Filion P, Epport K, Nelson M, Azen C, Geffner ME, Fink C et al. Neuroradiographic, endocrinologic, and ophthalmic correlates of adverse developmental outcomes in children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *Pediatrics*. 2008;121(3):e653–59.
- 33-Garcia-Filion P, Amarzouki, H; Fink, C. Brain malformations do not predict hypopituitarism in young children with optic nerve hypoplasia. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(3-4):51–57.
- 34-Sener, RN. Septo-optic dysplasia associated with total absence of the corpus callosum: MR and CT features. *Eur Radiol*. 1993;3:551-53.
- 35-Miller SP, Shevell MI, Patenaude Y, Poulin C, O’Gorman AM. Septo-optic dysplasia plus: A spectrum of malformations of cortical development. *Neurology*. 2000;54(8):1701–03
- 36-Cerbone M, Guemes M, Waded A, Improdaa N, Dattani M. Endocrine morbidity in midline brain defects: Differences between septo-optic dysplasia and related disorders. *EClinicalMedicine*. 2019;Jan 9:19:100224
- 37-Senawi RA, Al-Jabri B, Al-Zuhaibi S, Al-Azri F, Al-Yarubi S, Harikrishna B et al. Septo-optic dysplasia complex: Clinical and radiological manifestations in Omani children. *Oman J Ophthalmol*. 2013; 6(3):193-98
- 38-Rogol AD, Rayden GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2014;164(5 Suppl):S1-14e6.
- 39- Miljic D, Popovic V. Metabolic Syndrome Consequent to Endocrine Disorders. *Horm Res. Basel, Karger*. 2018;49:1–19.

- 40-Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009; 30:152–77.
- 41- O'Neill BT, Lauritzen HP, Hirshman MF, Smyth G, Goodyear LJ, Kahn CR. Differential Role of Insulin/IGF-1 Receptor Signaling in Muscle Growth and Glucose Homeostasis. *Cell Rep* 2015; 11:1220–35.
- 42- Rothermel J, Reinehr T. Metabolic alterations in paediatric GH deficiency, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2016), doi: 10.1016/j.beem.2016.11.004.
- 43-Castillo AR, Zantut-Wittmann AD, Neto AM, Jales RM. Panhypopituitarism Without GH Replacement: About Insulin Sensitivity, CRP Levels, and Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res* 2018;50:690–95.
- 44- Murakami Y, Kato Y. Hypercholesterolemia and obesity in adult patients with hypopituitarism: a report of nation-wide survey in Japan. *Endocrine Journal*. 2003;50:759-65.
- 45- Riseti G, Zeni D, Ongaratti BR, Pereira-Lima JFS, Rech CGSL, Oliveira MC. Lipid profile and response to statin therapy in patients with hypopituitarism. *Endocrinol Metab*. 2020; 64-6.
- 46- Yuan XX, Zhu HJ, Pan H, Chen S, Liu Z, Li Y et al. Clinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adult hypopituitary patients. *World J Gastroenterol* 2019; 25(14):1741-52.
- 47- Talma H, Chinapaw MJM, Bakker B, HiraSing RA, Terwee CB, Altenburg TM. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of

validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obesity reviews*. 2013;14(11):895-05.

48-Beshyah SA, Freemantlet C, Thomas E, Rutherfords O, Paget B, Murphy M et al. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clinical Endocrinology*. 1995; 42:179-89.

49-Ferruzi A, Vrech M, Pietrobelli A, Cavarzere P, Zerman N, Guzzo A et al. The influence of growth hormone on pediatric body composition: a systematic review. *Front. Endocrinol*. 2013;4: 1093691.

50-Mukherjee A, Shalet SM. Growth Hormone Replacement Therapy (GHRT) in Children and Adolescents: Skeletal Impact. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:235–42

51-Stewart C, Garcia-Filion P, Fink C, Ryabets-Lienhard A, Geffner, Borchert M. Efficacy of growth hormone replacement on anthropometric outcomes, obesity, and lipids in children with optic nerve hypoplasia and growth hormone deficiency. *Inter J Pediatr Endocrinol*. 2016;5(2016).

52-Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Benmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E et al. The Influence of Growth Hormone Deficiency, Growth Hormone Replacement Therapy, and Other Aspects of Hypopituitarism on Fracture Rate and Bone Mineral Density. *J Bone Mineral Resear*. 2001;16(2)

53-Tritos NA, Klibanski A. Effects of Growth Hormone on Bone. *Progress in Molec Biol Translational Science*. 2016;138(2):193-05.

54-Gogakos AI, Bassett JHD, Williams GR. Thyroid and bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010; 503:129–36.

55- Agnarsson HR, Johannsson G, Ragnarsson O. The Impact of Glucocorticoid Replacement on Bone Mineral Density in Patients With

Hypopituitarism Before and After 2 Years of Growth Hormone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(4):1479 –85.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informações aos pais / responsáveis

1 – Título do estudo: Avaliação do perfil metabólico de pacientes com Displasia Septo-Óptica.

2 – Convite

Seu (Sua) filho (a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa **Avaliação do perfil metabólico de pacientes com Displasia Septo-Óptica.**

Antes de decidir se seu(sua) filho(a) participará, é importante que você entenda porque o estudo está sendo feito e o que ele envolverá. Reserve um tempo para ler cuidadosamente as informações a seguir e discuta-as com sua família, amigos e seu Médico, se desejar. Faça perguntas se algo não estiver claro ou se quiser mais informações. Não tenha pressa de decidir se deseja ou não que seu(sua) filho(a) participe deste estudo.

Obrigado por ler este material.

3 – O que é o estudo?

É o estudo das possíveis alterações metabólicas (como obesidade, dislipidemia e alterações de glicemia) que possam ser encontradas em pacientes com Displasia septo-óptica.

4 – Qual é o objetivo do estudo?

Esse estudo tem como objetivo avaliar a presença de alterações metabólicas como obesidade, dislipidemia e resistência à insulina, assim como a composição corporal na população de pacientes com DSO acompanhados no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ

5 – Por que seu (sua) filho(a) foi escolhido(a)?

Seu filho foi escolhido por apresentar os critérios clínicos de diagnóstico da Displasia septo-óptica e por fazer acompanhamento no ambulatório de endocrinologia.

6 – Seu (sua) filho(a) tem que participar?

Você é quem decide se gostaria que seu filho(a) participasse ou não deste estudo. Se decidir deixar seu filho participar, você receberá esta folha de informações para guardar e deverá assinar um termo de consentimento. Mesmo se você decidir deixar seu filho participar, você ainda tem a liberdade de retirá-lo(a) do estudo a qualquer momento e sem dar justificativas. Isso não afetará o padrão de cuidados que seu filho (a) receberá.

7 – O que acontecerá com seu(sua) filho(a) se ele/ela participar?

Será realizada uma entrevista com vocês junto com o exame físico de rotina. Posteriormente será agendada uma nova data para aferição da composição corporal e coleta de amostra de sangue para a análise metabólica e hormonal.

A bioimpedância é um exame simples, rápido, indolor, não invasivo e livre de radiação, consiste na medição da composição corporal através de uma balança especializada.

As dosagens poderão ser incluídas nas coletas de rotina do acompanhamento do seu filho, sem proporcionar invasões extras.

8 – O que é exigido de seu (sua) filho(a) nesse estudo além da prática de rotina?

Não será exigido nada além do acompanhamento de rotina e coleta de amostra de sangue.

9– Quais são os possíveis benefícios de participar?

Acredita-se que será possível melhor aconselhamento e prevenção da síndrome metabólica e seu risco cardiovascular nos pacientes com DSO e suas famílias, proporcionando melhor qualidade de vida.

10 – O que acontece quando o estudo termina?

Os dados serão apresentados à cada família e para a comunidade científica, sem que haja quebra de sigilo.

11 – A participação de seu (sua) filho (a) neste estudo será mantida em sigilo

12 – Quem revisou o estudo?

Este estudo foi revisado pelo seguinte Comitê de Ética em Pesquisa, formado por um grupo que se reúne para avaliar os projetos e assegurar que os mesmos não trazem nenhum dano aos participantes das pesquisas.

Nome: Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 Ilha do Fundão – Cidade Universitária – Rio de Janeiro – RJ

Telefone: 2590-3842

Horário de Funcionamento: 2ª a 6ª feira de 9 às 15h

E recebeu parecer favorável na reunião realizada em : _____

13 – Contato para informações adicionais

Se você precisar de informações adicionais sobre a participação no estudo, sobre os direitos de seu(sua) filho(a) ou sobre possíveis efeitos colaterais, ligue para o médico

Dra.Tabatha Pires Chagas Braga.

Em: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira / Universidade Federal do Rio de Janeiro

Nº de telefone: 21 994436412

14 – Remunerações financeiras

Nenhum incentivo ou recompensa financeira está previsto pela participação de seu (sua) filho (a) neste estudo de pesquisa clínica, se houver a necessidade de se locomover até o local da pesquisa, seus gastos com transporte e alimentação serão reembolsados mediante apresentação de recibos.

Obrigado por ler estas informações. Se desejar que seu filho(a) participe deste estudo, assine o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido anexo e devolva-o ao Médico do Estudo. Você deve guardar uma cópia destas informações e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para seu próprio registro.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Número do centro: **Número do estudo:**.....

Título do projeto Avaliação do perfil metabólico de pacientes com Displasia Septo-Óptica.

Nome do investigador: Tabatha Pires Chagas Braga

1 – Confirmando que li e entendi a folha de informações datada de(versão) para o estudo acima e que tive a oportunidade de fazer perguntas.

2 – Entendo que a participação de meu (minha) filho(a), é voluntária e que sou livre para retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar dar explicações, e sem que meu tratamento médico ou direitos legais sejam afetados.

3 – Compreendo que as várias partes de todas as minhas anotações médicas podem ser examinadas pelas pessoas responsáveis do Patrocinador, CRO, auditor independente ou de autoridade regulatórias se isso for relevante para que meu(minha) filho(a) participe do estudo de pesquisa clínica. Dou minha permissão a essas pessoas para que tenham acesso a meus registros.

4 – Concordo que meu (minha) filho(a) participe do estudo acima.

5 – Concordo/discordo (*risque o que não for apropriado*) que nosso médico de tratamento primário (pediatra, médico da escola) seja informado por escrito sobre a participação de meu(minha) filho(a) neste estudo clínico. Isso pode incluir outros médicos que não estejam envolvidos no estudo clínico que podem tratar seu(sua) filho(a).

• Nome dos pais/responsáveis legais:

Assinatura.....

Data:.....

• Nome dos pais/responsáveis legais:

Assinatura.....

Data:.....

• Nome da pessoa que obteve o consentimento:

Assinatura.....

Data:.....

APÊNDICE 2

Formulário de Coleta de dados para a pesquisa:

Avaliação do perfil metabólico de pacientes com Displasia Septo-Óptica acompanhados no ambulatório de endocrinologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG-UFRJ).

1º Encontro

- Entrevista (anamnese + exame físico):

IDENTIFICAÇÃO

- 1- Idade
- 2- Sexo
- 3- Quando iniciou o acompanhamento no ambulatório de endocrinologia

DIAGNÓSTICO

- 4- Idade ao diagnóstico
- 5- Possui alteração de linha média?
- 6- Possui Hipoplasia de nervo óptico?
- 7- Possui disfunção hipofisária?
 - Qual?
 - últimas dosagens hormonais
 - qual a data de diagnóstico da deficiência?

ANÁLISE CLÍNICA

Estatura (cm)		Escore Z:
Peso (kg)		Escore Z:
IMC (kg/m ²)		Escore Z:
Estágio puberal (Tanner)		

- 8- Medicações em uso
- 9- Caso semelhante na família ou consanguinidade?

ASSINATURA DO TCLE

2º Encontro

- Avaliação da composição corporal:

Resultados da bioimpedância

Peso:
IMC
Percentual de massa Magra
Percentual de massa gorda:
Percentual de massa óssea
Percentual de massa muscular

- Coleta de amostra de sangue para análise metabólica e hormonal.

Resultado:

Glicemia de jejum:
Lipidograma:
Transaminases:
Prolactina:
GH
Cortisol basal
T4 livre
Gonadotrofinas

APÊNDICE 3

Declaração de Concordância do orientador:

Rio de Janeiro, 22 de fevereiro de 2022.

Declaro que estou ciente e de acordo com a realização do Projeto de Pesquisa “**Avaliação do perfil metabólico de pacientes com Displasia Septo-Óptica**” no ambulatório de Endocrinologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG-UFRJ). O projeto é de responsabilidade da mestrandia Tabatha Pires Chagas Braga, do Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia) da Faculdade de Medicina, e está sob minha orientação e supervisão.



Profª Drª Izabel Calland Ricarte Beserra

Chefe do ambulatório de Endocrinologia do IPPMG/UFRJ
Docente do Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia) da
Faculdade de Medicina/UFRJ)

Anexo 1: Registro Comitê de Ética

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil metabólico de pacientes com Displasia Septo-Óptica.

Pesquisador: TABATHA PIRES CHAGAS BRAGA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 57977322.8.0000.5264

Instituição Proponente: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.479.713

Apresentação do Projeto:

A Displasia septo-óptica (DSO), também conhecida como Síndrome de Morsier, é uma condição clínica relativamente rara, com uma prevalência de 1:10.000 a 20.000 nascidos vivos. O seu diagnóstico é clínico, sendo realizado quando há pelo menos 2 dos componentes da tríade clássica: hipoplasia de nervo óptico (HNO), malformação de linha média e disfunções hipofisárias. Até 70% dos portadores de DSO podem apresentar deficiências hormonais. Apesar de relativamente rara, tem-se observado um aumento significativo da sua incidência ao longo dos anos, de maneira que cada vez mais estudos estão sendo elaborados para melhor entendimento de sua fisiopatologia. Estima-se uma maior prevalência de obesidade na síndrome, justificada pelos defeitos hipotalâmicos que podem levar a alterações metabólicas como hiperfagia e alterações de sensibilidade da leptina, favorecendo o ganho ponderal. Além disso, as deficiências hormonais hipofisárias, como a deficiência do GH, também contribuem para agravar o quadro de obesidade. Portanto, como se sabe que a presença de obesidade está intimamente relacionada a maior risco de doenças metabólicas como resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e doença hepática não alcoólica¹⁵, é possível prever que haja maior prevalência de Síndrome metabólica nos pacientes com DSO. No entanto, até a presente data não foram encontrados estudos correlacionando as alterações metabólicas e esta condição especificamente.

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-4812

E-mail: cep@ppmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 5.479.713

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Avaliar o perfil metabólico na população de pacientes com DSO acompanhados no ambulatório de endocrinologia do IPPMG-UFRJ.

Objetivos específicos

1. Caracterizar o perfil clínico e laboratorial da população estudada.
2. Descrever a prevalência de obesidade na população estudada.
3. Avaliar a presença de resistência à insulina e alterações glicêmicas.
4. Avaliar a presença de dislipidemia e descrever o perfil lipídico.
5. Avaliar a composição corporal através da bioimpedância.
6. Descrever a prevalência de síndrome metabólica na população estudada.
7. Correlacionar as disfunções metabólicas com a presença de disfunções hormonais.
8. Correlacionar a composição corporal com a presença de disfunções hormonais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Deve-se ressaltar o risco de quebra de confidencialidade, uma vez que serão entrevistados pacientes com DSO e/ou seus responsáveis e coletadas informações dos mesmos. Para minimizar tal problema, os dados serão coletados em formulário específico (APÊNDICE I), sem quaisquer itens que possam identificar o sujeito da pesquisa. Além disso, somente os pesquisadores envolvidos no projeto terão acesso à coleta e aos dados armazenados. Para reiterar tal comprometimento dos envolvidos na pesquisa, foi elaborado TCLE (APÊNDICE II), que preserva a identidade dos pacientes.

Benefícios:

Acredita-se que com os resultados possamos contribuir para melhor aconselhamento e prevenção da síndrome metabólica e seu risco cardiovascular nos pacientes com DSO e suas famílias, proporcionando melhor qualidade de vida. Acredita-se também que os resultados dessa pesquisa possam trazer benefícios para a comunidade científica, contribuindo para melhor conhecimento das manifestações clínicas da DSO e suas possíveis comorbidades.

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-4812

E-mail: cep@ppmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 5.479.713

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo descritivo analítico da frequência de obesidade e síndromes metabólicas em crianças com diagnóstico de DSO. A pesquisadora padroniza os critérios diagnósticos e refere que as crianças com DSO que serão acompanhadas e avaliadas em relação a sua condição clínica e laboratorial na perspectiva da obesidade e outras síndromes metabólicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do IPPMG deliberou em Reunião Ordinária de seus membros parecer favorável à aprovação do presente projeto de pesquisa. O projeto está em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e com a Norma Operacional do Conselho Nacional de Saúde nº 001/13.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP/IPPMG relatórios parciais semestrais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1925526.pdf	10/06/2022 17:16:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_DSO_Tabatha_perfil_metabolico.docx	10/06/2022 17:15:08	TABATHA PIRES CHAGAS BRAGA	Aceito
Outros	CartaRespostaPendencias.docx	26/05/2022 13:51:35	TABATHA PIRES CHAGAS BRAGA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoanuencia.pdf	18/04/2022 16:59:59	TABATHA PIRES CHAGAS BRAGA	Aceito
Folha de Rosto	FolhoRostoMest.pdf	07/04/2022 14:05:02	TABATHA PIRES CHAGAS BRAGA	Aceito
Declaração de concordância	autorizacao_projetomestrado.pdf	05/04/2022 07:44:54	TABATHA PIRES CHAGAS BRAGA	Aceito

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-4812

E-mail: cep@ippmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 5.479.713

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento.docx	05/04/2022 07:43:14	TABATHA PIRES CHAGAS BRAGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	05/04/2022 07:43:01	TABATHA PIRES CHAGAS BRAGA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 21 de Junho de 2022

Assinado por:
MARIANA TSCHOEPKE AIRES
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-4812

E-mail: cep@ippmg.ufrj.br

Anexo 2: Tema livre apresentado no 15º Congresso Brasileiro Pediátrico de Endocrinologia e Metabologia – COBRAPEM em Belo Horizonte/MG em 07/12/23



Tabatha Pires Chagas Braga¹; Micheline Abreu Rayol de Souza²; Izabel Calland Ricarte Beserra¹ Contato: tabatha.braga@gmail.com
 Faculdade de Medicina e Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) ² da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

INTRODUÇÃO

A **Displasia Septo-óptica (DSO)** é uma condição clínica relativamente rara, mas com aumento significativo da sua incidência ao longo dos anos. O diagnóstico é clínico, baseado na presença de pelo menos 2 dos componentes da tríade clássica: **Hipoplasia de nervo óptico (HNO), malformação de linha média e disfunções hipofisárias**. Como as disfunções hormonais estão presentes na maioria dos pacientes com DSO é mandatório a avaliação e seguimento e tratamento das disfunções hipofisárias pelo endocrinologista.

OBJETIVO

Descrever as características clínicas e de exames complementares de coorte de pacientes diagnosticados com DSO.

METODOLOGIA

Estudo descritivo, retrospectivo, de revisão de prontuários de 27 pacientes (13F, 14M) com DSO em acompanhamento no ambulatório de endocrinologia do IPPMG até setembro de 2020.

RESULTADOS

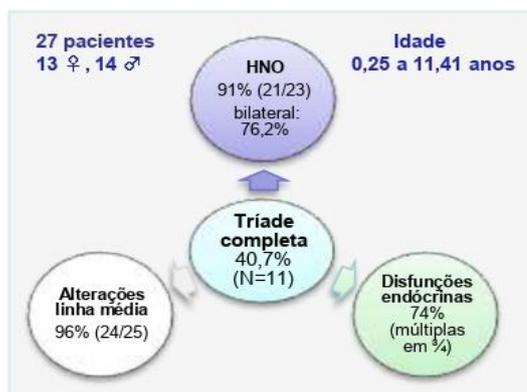


Figura 1: Frequência dos critérios diagnósticos

Tabela 1: Sinais e sintomas nos 27 pacientes com DSO

Característica clínica	(%)	(N)
Atraso desenvolvimento	48,0	13
Nistagmo	40,0	11
Colestase ou icterícia	37,0	10
Estrabismo	33,3	9
Baixa estatura	33,3	9
Deficiência visual	33,3	9
Crise convulsiva	29,6	8
Hipoglicemia	26,0	7
Microcefalia	18,5	5
Micropênis	28,5	4/14
Fenda palatina	14,8	4
Prematuridade	14,8	4
Obesidade	11,1	3
Deficiência auditiva	7,0	2

Antecedentes gestacionais

- Idade materna < 25 anos: 60,8% (14/23)
- Primigestas: 56,5%(13/23)

Tabela 2 : Alterações estruturais em exames radiológicos de crânio/encéfalo

Alteração estrutural	(%)	(N)
Corpo caloso	48	12
Septo pelúcido	56	14
Quiasma óptico	32	8
Nervo óptico	12	3
Holoprosencefalia	8	2
Esquizencefalia	16	4
Lisencefalia	4	1
Calcificações	8	2
Gliose	8	2
Atrofia/ displasia cortical	12	3
Em cerebelo	8	2
Bulbo olfatório	4	1

Alterações estruturais em sela túrcica presentes em 94% (16/17).

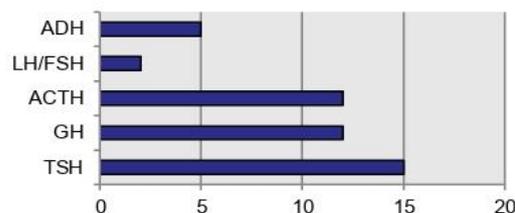


Figura 1: Número de pacientes com DSO que apresentam cada disfunção hormonal.

CONCLUSÃO

As manifestações clínicas que mais frequentemente levaram à suspeição precoce de DSO foram **atraso do desenvolvimento, nistagmo, estrabismo, deficiência visual e colestase ou icterícia neonatal prolongada**. Quase metade dos pacientes apresentava a tríade completa de DSO e 2/3 evoluíram com deficiências hipofisárias múltiplas, sendo a de TSH a mais prevalente, seguida das deficiências de GH e ACTH. Mais da metade evoluiu com baixa estatura no seguimento.

Referências
 1. De Morsier G. Studies on malformation of cranio-encephalic sutures. III. Agnesis of the septum lucidum with malformation of the optic tract. Schweiz Arch Neur Psychiatr.1956;77(1-2):267-92.
 2. Signorini SG, Decio A, et al. Septo-optic dysplasia in childhood: the neurological, cognitive and neuro-ophthalmological perspective. Dev Med Child Neurol. 2012;54(11):1018-24.
 3. Khaer TBS, et al. Increasing incidence of optic nerve hypoplasia/septo-optic dysplasia spectrum: Geographic clustering in Northern Canada. Paediatr Child Health. 2017;22(8):445-53.
 4. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. Eur J Hum Genet. 2010;18(4):393-7.

Anexo 3: Artigo submetido ao Jornal de Pediatria

Jornal de Pediatria

Clinical, laboratory and neuroimaging profile of patient's cohort with septo-optic dysplasia treated at a pediatric university hospital.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original article
Keywords:	Septo-Optic Dysplasia; Hypopituitarism; Endocrine System; Optic Nerve Hypoplasia; child
Corresponding Author:	Tabatha Pires Chagas Braga, M.D. Federal University of Rio de Janeiro Rio de Janeiro, Rio de Janeiro BRAZIL
First Author:	Tabatha Pires Chagas Braga, M.D.
Order of Authors:	Tabatha Pires Chagas Braga, M.D. Izabel Calland Ricarte Beserra, M.D. Ph.D.
Abstract:	<p>Objectives: Septo-optic dysplasia (SOD) is a relative rare clinical condition. However, there has been a significant increase in its incidence over the years. Diagnosis is clinical and made when there are at least 2 components of the classic triad: Optic nerve hypoplasia (ONH), midline malformation, and pituitary dysfunction. The aim of this study is to describe the clinical and complementary exams characteristics of patients with SOD.</p> <p>Methods: retrospective study of review of medical records of 48 patient's cohort (24 female) with SOD followed to 2023.</p> <p>Results: The average age at diagnosis was 3.90 ± 3.85 years. Maternal age was ≤ 25 years at the time of delivery in 50% (24/48) of cases. Visual and development impairment were observed in 21 (43,7%) and nystagmus in 15 patients. Fourteen of them developed short stature. Regarding the diagnostic criteria for SOD: 92.6% (38/41) had ONH (78.9% bilaterally), 95.3% (41/43) had structural midline abnormalities, 85.7% (24/28) had hypothalamic-pituitary region alterations, and 73% had at least one hormonal deficiency, of which 2/3 had multiple pituitary dysfunctions. The most frequent deficiencies were thyroid-stimulating hormone and growth hormone, and the average age at diagnosis of the first dysfunction was 4.25 ± 3.71 years.</p> <p>Conclusion: Clinical manifestations that most led to early suspicion were developmental delay, nystagmus and visual impairment. More than 1/3 of the patients had the complete triad and 2/3 developed multiple pituitary deficiencies, with TSH deficiency being the most prevalent followed by GH deficiency. Patients with ONH or midline structural changes should undergo endocrine evaluation.</p>
Suggested Reviewers:	Marília Martins Guimarães Federal University of Rio de Janeiro marguima54@gmail.com Antonio José Ledo da Cunha Federal University of Rio de Janeiro antonioledo@yahoo.com.br
Opposed Reviewers:	

Title:

Clinical, laboratory and neuroimaging profile of patient's cohort with septo-optic dysplasia treated at a pediatric university hospital.

Short title:

Manifestations of septo-optic dysplasia

Authors:

1) Tabatha P. C. Braga

Tabatha Pires Chagas Braga

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9463-5819>

Academic degree: M.D.

Email: tabatha.braga@gmail.com

Curriculum vitae: <http://lattes.cnpq.br/9083364791747039>

Main author

conflicts of interest: Nothing to declare

Institution: Postgraduate Program of Endocrinology at the School of Medicine of Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ)

2) Izabel C. R. Beserra

Izabel Calland Ricarte Beserra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9620-0108>

Academic degree: Ph.D.

Email: izabelcalland@medicina.ufrj.br

Curriculum vitae: <http://lattes.cnpq.br/2789530648881159>

Advisor

conflicts of interest: Nothing to declare

Institution: Postgraduate Program of Endocrinology at the School of Medicine of Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ)

Corresponding author and author in charge of pre-publication:

Tabatha P. C. Braga

tabatha.braga@gmail.com

Telephone: 5521994436412

Address: Rua Djalma Urich, 187/602, Copacabana, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.
CEP: 22071-020

Financial Disclosure

None reported

conflicts of interest:

Nothing to declare

Word Count

Main text: 2810

Abstract: 250

Number of tables and figures: 4

Clinical, laboratory and neuroimaging profile of patient's cohort with septo-optic dysplasia treated at a pediatric university hospital.

Abstract:

Objectives: Septo-optic dysplasia (SOD) is a relative rare clinical condition. However, there has been a significant increase in its incidence over the years. Diagnosis is clinical and made when there are at least 2 components of the classic triad: Optic nerve hypoplasia (ONH), midline malformation, and pituitary dysfunction. The aim of this study is to describe the clinical and complementary exams characteristics of patients with SOD.

Methods: retrospective study of review of medical records of 48 patient's cohort (24 female) with SOD followed to 2023.

Results: The average age at diagnosis was 3.90 ± 3.85 years. Maternal age was ≤ 25 years at the time of delivery in 50% (24/48) of cases. Visual and development impairment were

observed in 21 (43,7%) and nystagmus in 15 patients. Fourteen of them developed short stature. Regarding the diagnostic criteria for SOD: 92.6% (38/41) had ONH (78.9% bilaterally), 95.3% (41/43) had structural midline abnormalities, 85.7% (24/28) had hypothalamic-pituitary region alterations, and 73% had at least one hormonal deficiency, of which 2/3 had multiple pituitary dysfunctions. The most frequent deficiencies were thyroid-stimulating hormone and growth hormone, and the average age at diagnosis of the first dysfunction was 4.25 ± 3.71 years.

Conclusion: Clinical manifestations that most led to early suspicion were developmental delay, nystagmus and visual impairment. More than 1/3 of the patients had the complete triad and 2/3 developed multiple pituitary deficiencies, with TSH deficiency being the most prevalent followed by GH deficiency. Patients with ONH or midline structural changes should undergo endocrine evaluation.

Keywords: Septo-Optic Dysplasia; Hypopituitarism; Endocrine System; Optic Nerve Hypoplasia; child

Introduction

Septo-optic dysplasia (SOD), also known as Morsier's syndrome¹, is a relatively rare clinical condition, with a prevalence of 1:10,000 to 20,000 live births². However, there has been a significant increase in its incidence over the years^{3,4}, making it imperative to widely disseminate knowledge about this condition among the medical community.

Its diagnosis is clinical and established when at least two components of the classic triad are present: optic nerve hypoplasia (ONH), midline malformation, and pituitary dysfunctions⁵. ONH identification occurs through fundoscopy, where a small and pale optic disc is observed⁶. Midline malformation can be detected through neuroimaging exams such as Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Cranial Tomography (CT), with alterations in the corpus callosum and septum pellucidum being the most commonly found⁵. Finally, the diagnosis of pituitary dysfunctions is confirmed through laboratory tests measuring hormones involved in the hypothalamus-pituitary axis⁷.

Hormonal dysfunctions are present in the majority of patients with SOD, affecting up to 70%. Growth hormone (GH) deficiency is the most prevalent among the hormonal dysfunctions found in SOD⁸. Therefore, it is mandatory for these patients to be under the care of an endocrinologist for evaluation, follow-up, and treatment of possible pituitary disorders.

SOD is a rare clinical condition and often undiagnosed. Knowledge of its clinical, laboratory, and imaging characteristics is crucial for its early identification, enabling the diagnosis of pituitary dysfunctions and an immediate establishment of necessary treatment and appropriate follow-up.

The present study aims to describe the clinical and complementary exams characteristics of the patient's cohort diagnosed with SOD who are under follow-up in a pediatric endocrinology outpatient clinic.

Material and methods

This is retrospective longitudinal study of review of medical records of patients diagnosed with SOD, treated at the endocrinology outpatient clinic of a pediatric university hospital until September 2023.

The following data were collected: gestational age (GA) and classification for GA, maternal age at birth, signs and symptoms presented in the first consultation, age at the time of referral to the pediatric endocrinology outpatient clinic and age at diagnosis of SOD, presence of unilateral or bilateral optic nerve hypoplasia, structural alterations and hypothalamic-pituitary region showed in radiological images of the skull/brain, presence of hormonal dysfunctions and age of presentation, anthropometrics measures and age of onset of pubertal development

The diagnosis was established when at least 2 components of the classic triad (ONH, midline malformation, and pituitary dysfunction) were present. ONH was assessed through fundoscopy conducted by an ophthalmologist; midline malformations were diagnosed using neuroimaging exams - CT or MRI or Transfontanelle Ultrasound (TFUS), reviewed by a radiologist; and hormonal dysfunctions were evaluated through evaluation clinical and serum hormone assays carried out periodically during the follow-up in the pediatric endocrinology outpatient clinic.

The categorical variables were described in simple frequency distribution, calculations of mean and standard deviation score (SDS), minimum and maximum values. The results obtained are presented in tables and graphs.

This study followed the Guidelines and Regulatory Norms for Research Involving Human Subjects, in accordance with CNS Resolution No. 466/2012 and its complementary resolutions, and the Medical Ethics Code, CFM Resolution No. 1931/2009, Articles 99 and

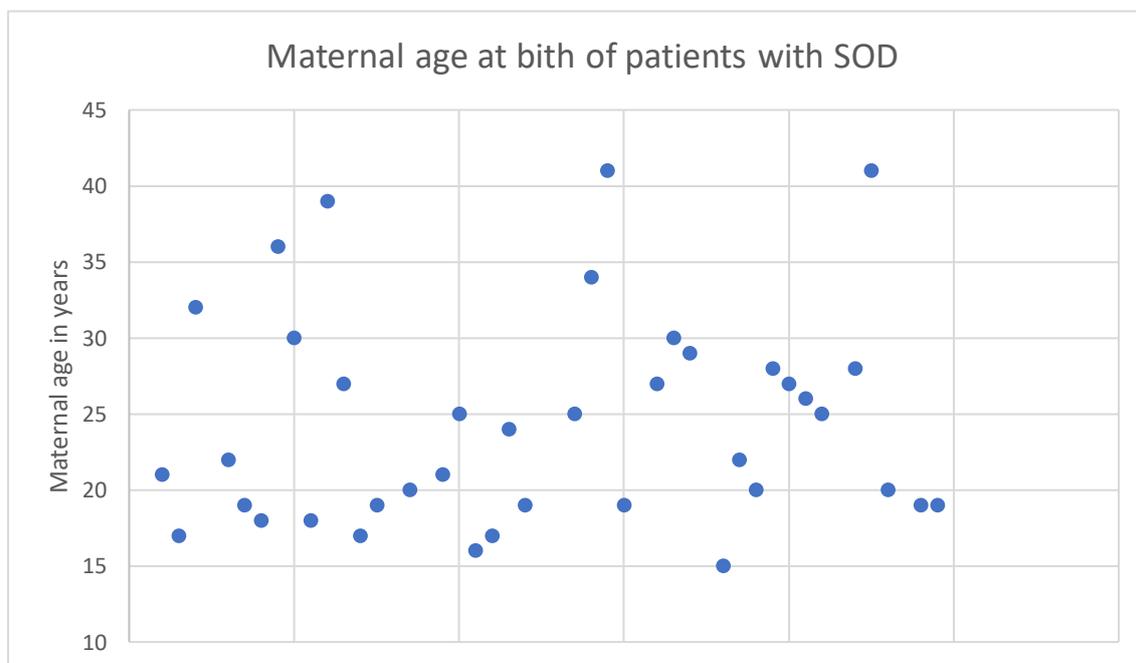
110. There are no conflicts of interest, and this research did not require financial resources for its completion. The study was approved by the Research Ethics Committee of institution.

Results

The medical records of 48 patients (24 female and 24 male) diagnosed with SOD were selected, 28 of which had regular follow-up at the outpatient clinic.

The average age at the time of referral to the pediatric endocrinology outpatient clinic was 3.15 ± 3.30 years (0.08 to 11.16 years), with 39.58% being referred in the first year of life. The mean age at diagnosis of SOD was 3.90 ± 3.85 years (0.08 to 15 years). Considering the patients still under follow-up (N=28), the current average age is 7.46 ± 4.83 years (0.66 to 15.5 years).

Regarding perinatal data, 44.44% (n=20/45) of the patients were born to primiparous mothers, while 53.33% (n=24) were not. For the remaining 3 patients, this information was not available. Maternal age at birth is depicted in Graph 1. The average gestational age at birth was 37.39 ± 3.58 weeks (25 to 42), with 8 (16.7%) being preterm born.



Graph 1: Maternal age at birth of patients with SOD excluding 9 patients, from whom it was not possible to obtain such information.

The signs and symptoms identified in the first consultation at the endocrinology outpatient clinic are presented in Table 1.

Table 1: Signs and symptoms (A), Structural changes found in radiological examinations of the skull/brain (B) and of sella turcica (C) in cohort of patients with SOD.

A - Clinical features	Frequency (%)	(N)
Visual deficiency	43.7	21
Developmental delay	43.7	21
Nystagmus	31.3	15
Short stature	29.2	14
Cholestasis or jaundice	25.0	12
Strabismus	25.0	12
Convulsion	25.0	12
Hypoglycemia	25.0	12
Micropenis	20.8	5/24
Microcephaly	14.6	7
Hypernatremia	10.4	5
Obesity	10.4	5
Cleft palate	8.3	4
Hearing deficiency	4.2	2
B – Structural changes in Skull//brain neuroimaging		
Pellucid septum*	53	23
Corpus callosum *	49	21
Optic chiasm	23	10
Schizencephaly	11.6	5
Optic nerve	9.3	4
Cortical atrophy/dysplasia	7	3
Cerebellum	7	3
Holoprosencephaly	4.5	2
Lisencephaly	4.5	2
Calcifications	4.5	2
Gliososis	4.5	2
Olfactory bulb	2.3	1
C - Sella neuroimaging		
Hypoplastic anterior pituitary	65.7	16

Ectopic or absent neurohypophysis	58.3	14
Tapered or absent pituitary stalk	45.8	11
Empty sella	4.2	1

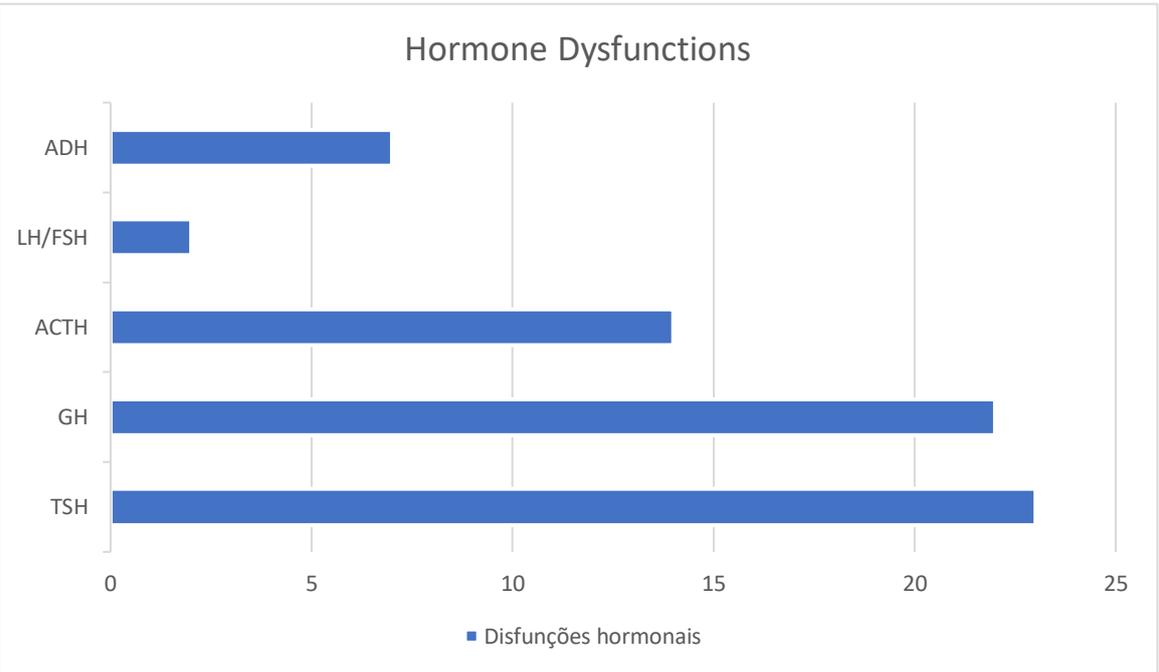
*Hypoplastic or absent

Forty-one patients underwent fundoscopy, of which 92.6% (N=38) had optic nerve hypoplasia: 30 (78.9%) bilaterally and 8 (21.0%) unilaterally. The average age at the diagnosis of optic nerve hypoplasia was 2.33 ± 3.42 years (0.08 to 15 years).

Radiological images of the skull/brain (CT or MRI or TFUS) were performed on 43 patients, with 95.3% (N=41) showing structural alterations (Table 1).

Hypothalamic-pituitary region radiological images were obtained from 28 patients, among whom 85.7% (N=24) exhibited structural alterations (Table 1).

Regarding hormonal dysfunctions, 73% (N=35) had at least one deficiency, of which 2/3 had multiple pituitary dysfunctions. The most prevalent deficiency was thyroid-stimulating hormone (TSH) deficiency, as shown in Graph 2. The average age at the diagnosis of the first hormonal dysfunction was 4.25 ± 3.71 years (0 to 12 years).



Graph 2: Number of patients with each hormonal dysfunction (TSH, GH, ACTH, Gonadotropins and antidiuretic hormone -ADH)

It was observed that 37.5% (N=18) of the patients met all 3 criteria of the classic triad of SOD.

Considering the patients who are being followed up at the endocrinology outpatient clinic (N=28), we observed that 46.4% (N=13) were short stature, 10.7% were overweight and 1 patient (3.5%) was obese. The anthropometric measurements are showed in table 2.

Table 2: Stature, weight and BMI of 28 patients with SOD under followed-up.

Patient	Age (y)	Sex (F/M)	Stature (cm)	Stature SDS*	Weight (kg)	Weight SDS*	BMI (kg/m ²)	BMI SDS*
1	4.58	M	92.4	-3.05	13.3	-2.49	15;5	0
2	15.5	M	170.6	-0.18	72.8	1.12	25	1.3
3	13.4	F	156,4	-0,35	40,2	-0,91	16,43	-1,09
4	1.83	F	82.6	-0.86	9.7	-2.3	14.2	**
5	4.5	M	114.3	1.97	33.3	3.9	25.48	4.19
6	4.5	M	96.7	-2.1	14.2	-1.74	15.19	-0.29
7	4.33	M	110.4	1.36	19.3	1.01	15.84	0.25
8	1.5	F	78.1	-0.68	9.7	-1.22	15.9	**
9	10.08	F	117.9	-3.21	22.3	-2.41	16	-0.42
10	0.88	F	52.5	-0.36	4.3	0.28	15.8	**
11	8.32	M	123.73	-1.03	19.9	-2.22	13	-2.65
12	11	M	144.3	0.11	38.8	0.39	18.63	0,58
13	11.75	F	146.6	-0.37	55.8	1.39	25.8	1.78
14	15.16	F	128.2	-5.27	24.8	-7.51	15	-2.6
15	10.88	M	129.7	-1.94	30.3	-0.89	18.01	0.38
16	6.75	M	120.6	0.08	20.9	-0.52	14.36	-0.94
17	1.08	F	70.9	-1.35	6.04	-4.75	12	**
18	14.75	F	129.9	-4.93	32.4	-3.5	19.2	-0.2
19	5.75	F	90.1	-5.16	15.2	-2.08	18.7	1.66
20	8.33	F	110.6	-3.41	20.2	-1.84	16.4	0.22
21	12.33	F	128.3	-3.36	27.5	-2.7	16.7	-0.67
22	1.91	F	76.8	-2.35	8.85	-3.08	15	**
23	15.16	M	141.2	-3.4	39	-2.41	19.6	-0.13
24	7.5	F	109.5	-2.87	18,6	-1.85	15.3	-0.19
25	4	F	86.45	-3.48	10,6	-3.87	14.18	-1.1

26	0.66	M	66.3	-1.49	7,75	-1.15	17.6	**
27	7.3	M	106.4	-3.21	17	-2.82	15	-0.4
28	5.25	F	117.1	1.52	21,4	0.93	15.6	0.32

SDS: standard deviation score; * SDS for BMI is not classifiable in children under 2 years old by the CDC.

Regarding pubertal development (Tanner stage) of these patients, the mean age at the start of puberty was 7.2 years in girls (ranging from 1.58 to 14 years) and 8.83 years in boys (ranging from 8.16 to 15.5 years). Sixteen patients were still prepubescent, and for 4 patients it was not possible to define the age of onset. Two girls started puberty before the age of 8, and 3 boys initiated puberty before the age of 9.

Discussion

Forty-eight patients with SOD were identified, demonstrating an increase in casuistic of almost 10 times when compared to a previous study carried out in the same center in 2010.⁹ In studies carried out around the world in recent years, a dramatic increase in the annual incidence of SOD has been observed.^{4,10} Some authors demonstrate an increase up to 800% in the last two decades.⁴ However, it is not possible to confirm the existence of a real increase in the incidence of cases, due to the design of this study.

It was possible to identify that there was no difference in frequency between sexes, as found in a European multicenter study¹⁰ and confirmed in studies around the world, like Webb & Dattani.⁵ Regarding the age of diagnosis of SOD, a mean age of 3.90 ± 3.85 years was found, which is much higher than that found in studies of the Canadian population⁴ (average of 7.5 months) and the European population¹⁰ (average of 2 months, with 40% diagnosed during prenatal care). This can be explained by a lack of knowledge of the malformation among most general practitioners, who do not suspect of it despite the presence of suggestive clinical or imaging findings, leading to a delay in diagnosis. Furthermore, another possible cause for the late suspicion of diagnosis is the lack of appropriate prenatal monitoring, with poor access to exams, such as a quality obstetric ultrasound in order to diagnose midline anomalies such as agenesis or hypoplasia of the corpus callosum or septum pellucidum.¹¹

The etiology of SOD is still poorly known, with some genetic anomalies such as HESX1 and SOX2 mutations already identified^{5,8,12}, but found in only a small number of cases. It is estimated that known mutations are responsible for only 1% of SOD cases.^{13,14} Therefore, studies have attempted to evaluate the environmental and biological factors, mainly perinatal, associated with and that may justify the occurrence of SOD.¹² In this study we identified a high prevalence of primiparous women and pregnancies under 25 years of age, similar to what has been observed in research around the world since 1979.^{2,4,10,12} There are few congenital

conditions which associates younger maternal age with a higher prevalence, with gastroschisis being the main and best-established one¹⁰. However, research has increasingly also shown a strong association of low maternal age with SOD.¹⁰

Regarding gestational age at birth, there was not a higher prevalence of preterm births, which opposes a Canadian study⁴, but reinforces the results found by Riedl et al¹⁵. Generally, an increased risk of premature birth is observed when there are congenital anomalies present in the fetus.¹⁰ However, there is no consensus in the literature about this higher prevalence of prematurity in SOD.

We identified a high frequency of signs and symptoms in the neonatal period such as hypoglycemia (25%), neonatal jaundice/cholestasis (25%) and micropenis (5 of 14 boys), which could lead to early suspicion of SOD. Neonatal hypoglycemia is an important warning sign when considering hypopituitarism and its early identification with the institution of appropriate therapy is decisive to avoid neurocognitive sequelae.¹⁶ All newborns presenting such signs should undergo endocrine and ophthalmological evaluation.¹⁷ In addition to these signs, visual changes such as nystagmus (31.3%), strabismus (25%) and visual deficit (43.7%) were also observed, which strongly lead to the suspicion of ONH and, consequently, of SOD. The development of nystagmus is observed around the 1st to 3rd month of life, followed by strabismus in the 1st year of life.¹²

ONH is one of the components of the classic SOD triad and it is one of the main congenital causes of visual deficits. It is diagnosed by a small and pale optic disc viewed through funduscopy examination.^{6,18} ONH was found in the majority of patients who underwent funduscopy in our study [38/41 (92.6%)], reinforcing that it is an important risk factor for pituitary endocrine dysfunction and, consequently, for SOD.¹⁸ Most of our patients had bilateral involvement (78.9%), reinforcing the findings in the literature^{2,4,6,12,18}. A study demonstrated an average prevalence of 80% of bilateral ONH, and 80% of them presented absolute amaurosis.¹² Bilateral involvement when compared to unilateral ONH increases the risk of hormonal dysfunction and of developmental delay.^{5,12,18}

Another diagnostic criterion for SOD is the presence of structural changes in the midline, which can be easily identified by computed tomography or magnetic resonance imaging of the skull, or even TFUS if there is an open anterior fontanel. Agenesis/hypoplasia of the septum pellucidum or corpus callosum are the most frequently found, in addition to changes in the optic tract such as ONH or thinning of the optic chiasm.^{3,19} In our study, the most frequently found changes were in of septum pellucidum (53%), followed by the corpus callosum (49%), optic chiasm (23%) and optic nerve (9%), confirming the literature findings. It is also important to emphasize that neuroimaging exams are not the more adequate methods for diagnosing ONH, with being funduscopy the specific method.⁶ This justifies a lower

percentage of optic nerve changes identified by MRI or CT in other studies when compared to the number of ONH diagnosed in our patients. Other changes identified were schizencephaly (11.6%) and lissencephaly (4.5%), which consist of cortical changes, which when present constitute a condition called SOD plus.^{3,20} This condition appears to be associated with a developmental delay more severe than that found in SOD without cortical changes.²⁰

Regarding the structural assessment of the sella turcica, in most our patients the neuroimaging examination showed changes [24/28 (85.7%)]. This frequency was higher than described in the literature²¹ but can be justified by the bias that many patients are referred to the outpatient clinic because they already show signs or symptoms of hormonal deficiencies, while those who have not yet manifested such dysfunctions do not arouse the need for referral. Those patients with SOD who present structural changes in the sella turcica already have or are more likely to develop pituitary dysfunction at some point.²¹ However, the finding in neuroimaging of a normal adenohypophysis and neurohypophysis does not exclude the possibility of endocrine changes in the hypothalamic- pituitary axis, with those being present in up to 66% of the patients with normal sella turcica MRI.²¹ Therefore, it is imperative that all patients with SOD, regardless of the results of their neuroimaging exams, maintain follow-up and periodic hormonal evaluation so that possible dysfunctions in the hypothalamic-pituitary axis can be diagnosed.

Regarding pituitary dysfunctions, the third and last diagnostic criterion of SOD, they can manifest themselves isolated or associated and in varying degrees.⁹ We observed that 73% of patients had at least one hormonal deficiency, similar to recent studies with large cohorts.^{7,22} Researches show that the average age of manifestation of the first pituitary dysfunction in SOD is higher than that in isolated hypopituitarism, which is of 8.54 years.²² However, in this study an average age of diagnosis of 4.25 ± 3.71 years was found. This can be explained because the patients referred to our endocrinology outpatient clinic are immediately investigated for changes in the hypothalamic-pituitary axis. Furthermore, another risk factor for the earlier development of deficiencies appears to be the presence of anomalies of the sella turcica (adenohypophysis and/or neurohypophysis), which may also justify the findings of this research, as many of the patients presented such structural changes.

Within pituitary dysfunctions, GH deficiency has been reported to be most prevalent in SOD.^{5,8,22,23} Despite this, we observed a higher prevalence of TSH deficiency followed by GH and ACTH, although the difference was not statistically relevant due to the number of patients. However, these findings demonstrate that GH deficiency is not an obligatory component of hypopituitarism and will not necessarily be the first deficiency to manifest itself, reinforcing what the current literature has shown²². The high prevalence of TSH deficiency highlights the importance of its early diagnosis and treatment, since hypothyroidism has been

shown to be a significant cause of intellectual deficit, in these children.¹⁸ Furthermore, central congenital hypothyroidism is commonly not diagnosed in the neonatal screening test²¹, which reinforces the extreme need to pay attention to this possible deficiency. Any child presenting clinical manifestations suggestive of hypopituitarism, ONH or midline malformations should undergo endocrine evaluation.^{4,21}

When analyzed the age at diagnosis of each pituitary dysfunction, we observed that, despite the low prevalence in our study and in the literature²¹, ADH deficiency, leading to diabetes insipidus, was the one with the earliest diagnosis, followed by TSH deficiency. This differs from other research, in which generally the first dysfunction to manifest is the GH deficiency.^{8,22} This can be explained because to confirm the diagnosis of GH deficiency, in most cases, it is necessary to perform GH stimulation, which can delay the diagnosis. Furthermore, growth deficit will often become more evident only after 3 years of age. Meanwhile, the clinical manifestations of diabetes insipidus are usually very obvious and can lead to hypernatremic dehydration.

Short stature, defined as a height of more than two standard deviations below the average for age and sex, is one of the main reasons for referral to a pediatric endocrinologist²⁴. In our study 13/28 of the patients had short stature in the follow-up and 1/3 had it since the first medical appointment, which demonstrates its relevance in the diagnosis of SOD. Short stature reflects a growth deficit that can be the first, and often the only, clinical sign of GH deficiency²⁴, which is the main hormonal dysfunction in SOD.^{5,8,22,23} In addition, short stature is also a possible clinical manifestation of hypothyroidism²⁴, which is significantly present in SOD, as we could see in this study.

As for the BMI classification, we find everything from extreme thinness to obesity. Overweight was the initial clinical manifestation in 10.4% (N=5) and only one patient developed obesity during outpatient follow-up. This reinforces that there is no characteristic BMI profile in SOD, unlike what occurs in isolated hypopituitarism, in which there is a greater tendency towards obesity.²² However, this contradicts previous studies, which demonstrate a higher prevalence of obesity in SOD, justified by hypothalamic defects that can lead to metabolic changes (hyperphagia, insensitivity to leptin) and favor weight gain.^{5,21} Both children with weight deficit and those with excess weight require nutritional monitoring.²¹

Finally, patients with SOD are at increased risk of presenting pubertal disorders.²¹ There is a high prevalence of pubertal delay, which, however, is lower than that found in cases of isolated hypopituitarism.⁷ Furthermore, an interesting fact is that precocious puberty (PP) is also observed in patients with SOD^{21,25}. Its mechanism is not yet fully understood, however it is suggested that changes in the central nervous system contribute to the disinhibition of the

axis, generating excitatory hormone pulses gonadotropin releaser (GnRH).²¹ In our study, some patients with early puberty were identified.

Conclusions

The clinical manifestations that most frequently led to early suspicion of SOD were developmental delay, nystagmus, visual impairment and, later, short stature. More than 1/3 of the patients presented with the three diagnostic criteria of SOD and 2/3 developed multiple pituitary deficiencies, with TSH deficiency being the most prevalent followed by GH deficiency. Patients with ONH or midline structural changes should undergo endocrine evaluation.

References

1. De Morsier G. Studies on malformation of cranio-encephalic sutures. III. Agenesis of the septum pellucidum with malformation of the optic tract. *Schweiz Arch Neur Psychiatr.* 1956;77:267–92.
2. Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr.* 2006;148(1):85-8.
3. Signorini SG, Decio A, Fedeli C, Luparia A, Antonini M, Bertone C et al. Septo-optic dysplasia in childhood: the neurological, cognitive and neuro-ophthalmological perspective. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(11):1018-24.
4. Khaper TBS, Bunge M, Clark I, Rafay MF, Mhanni A, Kirouac N et al. Increasing incidence of optic nerve hypoplasia/septo-optic dysplasia spectrum: Geographic clustering in Northern Canada. *Paediatr Child Health.* 2017;22(8):445-53.
5. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(4):393–97.
6. Garcia Fillion P, Borchet, M. Optic Nerve Hypoplasia Syndrome: A Review of the Epidemiology and Clinical Associations. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(1):78–89.
7. Oatman OJ, McClellan DR, Olson ML, Garcia-Fillion P. Endocrine and pubertal disturbances in optic nerve hypoplasia, from infancy to adolescence. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015; 2015(1):8.
8. Atapattu N, Ainsworth J, Willshaw H, Parulekar M, MacPherson L, Miller C, et al. Septo-optic dysplasia: antenatal risk factors and clinical features in a regional study. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(2):81–7.
9. Ferran K, Paiva IA, Gilban DLS, Resende M, Souza MAR, Beserra ICR et al. Septo-optic dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(3):400-05.

10. Garne E, Rissmann A, Addor MC, Barisic I, Bergman J, Braz P et al. Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age – A EUROCAT study. *Eur J Med Genet.* 2018;61(9):483-8.
11. Shinar S, Blaser S, Chitayat D, Selvanathan T, Chau V, Shannon P et al. Long-term postnatal outcome of fetuses with prenatally suspected septo-optic dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56:371–77.
12. Borchert, M. Reappraisal of the Optic Nerve Hypoplasia Syndrome. *J Neuroophthalmol.* 2012;32(1):58-67.
13. McNay DE, Turton JP, Kelberman D, Woods KS, Brauner R, Papadimitriou A et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):691–97.
14. Mellado C, Poduri A, Gleason D, Elhosary PC, Barry BJ, Partlow JN et al. Candidate gene sequencing of LHX2, Hesx1, and SOX2 in a large schizencephaly cohort. *Am J Med Genet A.* 2010; 1562(11):2736–42.
15. Riedl S, Vosahlo J, Battelino T, Stirn-Kranjc B, Brugger PC, Prayer D, Müllner-Eidenböck et al. Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr.* 2008;167(11):1269-76.
16. Mutz I, Millner M, Borkenstein M. Optic nerve hypoplasia and growth hormone deficiency: de Morsier's syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* 1984;96(3):432-35.
17. Siatkowsk RM, Sanchez JC, Andrade R, Alvarez A. The Clinical, Neuroradiographic, and Endocrinologic Profile of Patients with Bilateral Optic Nerve Hypoplasia. *Ophthalmology.* 1997;104(3):493-96.
18. Garcia-Filion P, Epport K, Nelson M, Azen C, Geffner ME, Fink C et al. Neuroradiographic, endocrinologic, and ophthalmic correlates of adverse developmental outcomes in children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *Pediatrics.* 2008;121(3):e653–59.
19. Sener, RN. Septo-optic dysplasia associated with total absence of the corpus callosum: MR and CT features. *Eur Radiol.* 1993;3:551-53.
20. Miller SP, Shevell MI, Patenaude Y, Poulin C, O’Gorman AM. Septo-optic dysplasia plus: A spectrum of malformations of cortical development. *Neurology.* 2000;54(8):1701–03.
21. Ryabets-Lienhard A, Stewart C, Borchert M, Geffner ME. The Optic Nerve Hypoplasia Spectrum Review of the Literature and Clinical Guidelines. *Adv Pediatr.* 2016;63(1):127-46.

22. Cerbone M, Guemes M, Waded A, Improdaa N, Dattani M. Endocrine morbidity in midline brain defects: Differences between septo-optic dysplasia and related disorders. *EClinicalMedicine*. 2019;Jan 9:19:100224
23. Senawi RA, Al-Jabri B, Al-Zuhaibi S, Al-Azri F, Al-Yarubi S, Harikrishna B et al. Septo-optic dysplasia complex: Clinical and radiological manifestations in Omani children. *Oman J Ophthalmol*. 2013; 6(3):193-98.
24. Rogol AD, Rayden GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2014;164(5 Suppl):S1-14e6.
25. Hanna CE, Mandel SH, LaFranchi SH. Puberty in the syndrome of septo-optic dysplasia. *Am J Dis Child*. 1989;143(2):186-89.

Anexo 4: Artigo submetido ao International Journal of Endocrinology

WILEY

Dear Mrs. Tabatha Pires Chagas Braga,

Congratulations, the manuscript titled "Body composition using electrical impedance and metabolic profile in children with septo-optic dysplasia." has been successfully submitted to International Journal of Endocrinology.

We will confirm this submission with all authors of the manuscript, but you will be the primary recipient of communications from the journal. As submitting author, you will be responsible for responding to editorial queries and making updates to the manuscript.

In order to view the status of the manuscript, please visit the manuscript details page.

Thank you for submitting your work to International Journal of Endocrinology.

MANUSCRIPT DETAILS

Body composition using electrical impedance and metabolic profile in children with septo-optic dysplasia.

Authors:

Tabatha Pires Chagas Braga¹, Izabel Calland Ricarte Beserra¹

¹ Institution: Postgraduate Program of Endocrinology at the School of Medicine of Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ)

Braga, TPC

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9463-5819>

Academic degree: M.D.

Email: tabatha.braga@gmail.com

Curriculum vitae: <http://lattes.cnpq.br/9083364791747039>

Main author

conflicts of interest: Nothing to declare

Beserra, ICR

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9620-0108>

Academic degree: Ph.D.

Email: izabelcalland@medicina.ufrj.br

Curriculum vitae: <http://lattes.cnpq.br/2789530648881159>

Advisor

conflicts of interest: Nothing to declare

Corresponding author and author in charge of pre-publication:

Tabatha P. C. Braga

tabatha.braga@gmail.com

Telephone: 5521994436412

Address: Rua Djalma Urich, 187/602, Copacabana, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.
CEP: 22071-020

Financial Disclosure

None reported

conflicts of interest:

Nothing to declare

Abstract:

Introduction: Septo-optic dysplasia (SOD) is a rare clinical condition. Diagnosis is clinical and made when there are at least 2 of the components of the triad: optic nerve hypoplasia, midline malformation and pituitary dysfunction. A higher prevalence of obesity in the syndrome is

estimated, justified by hypothalamic defects and by pituitary hormonal deficiencies, such as GH deficiency, that can lead to metabolic changes.

Objectives: Evaluate the metabolic profile, through clinical, laboratory and bioelectrical impedance (BIA) analysis of patients with SOD.

Methodology: descriptive cross-sectional study of 48 patient's cohort (24 female) with SOD followed to 2023.

Results: Regarding hormonal disfunctions 73% had at least one deficiency. In 22 participants (20 with hormone deficiencies) a serum lipid profile was measured. An average total cholesterol of 184.6 ± 35.93 mg/dL with a median of 187 mg/dL; an average LDL of 108.72 ± 32.75 mg/dL with a median of 112.7 mg/dL; an average HDL of 48.75 ± 14.45 mg/dL with a median of 48 mg/dL; average triglycerides of 133.86 ± 76.99 mg/dL with a median of 107 mg/dL were found. Thirteen participants (12 with hypopituitarism) underwent BIA. A median of 18.7% was found for fat mass, with an average of $22.95\% \pm 14.34$ and a median of 81.3% for lean mass, with an average of $77.05\% \pm 14.34$. The bone mass had a median of 4.3% with an average of $4.2\% \pm 0.61$ and muscle mass, had a median of 28.4% with an average of $28.4\% \pm 5.32$.

Conclusion: Dyslipidemia was present in most patients. Most patients were classified as eutrophic based on body mass index (BMI), however $\frac{1}{4}$ had a high percentage of fat mass and almost 80% a low percentage of lean mass. We recommend that BIA should not be replaced by BMI assessment in patients with SOD.

Keywords: septo-optic dysplasia; hypopituitarism; neuroendocrinology; child; adolescent; electric impedance; obesity; metabolic syndrome.

Introduction

Septo-optic dysplasia (SOD), also known as Morsier Syndrome¹, is a relatively rare clinical condition, with a prevalence of 1:10,000 to 20,000 live births². Its diagnosis is clinical and made when at least 2 components of the classic triad are present: optic nerve hypoplasia (ONH), midline malformation and pituitary dysfunctions³.

ONH is a complex congenital malformation, of unknown cause, which presents a spectrum and can occur in association with different clinical manifestations.^{4,5} It can be unilateral or bilateral and can cause visual disturbances of varying degrees.^{5,7} Currently, it is the second leading cause of congenital visual disorders and it is the single leading cause of permanent amaurosis in children.⁵ ONH represents an isolated risk factor for pituitary hormonal

dysfunctions⁵ Its clinical manifestations can be observed early, with a poor visual behavior and nystagmus development at 1 to 3 months of age followed by strabismus still in the 1st year of life.⁶ Its diagnosis is carried out by an ophthalmologist using direct fundoscopy, in which a small, pale optic disc is observed.^{5,6}

Midline brain defects classically consist of complete or partial agenesis of the septum pellucidum, responsible for up to 60% of cases or changes in the corpus callosum.^{4,7} However, a wide spectrum of neuroimaging in SOD has been described, combining midline defects with optic nerve/chiasm defects, sella turcica, olfactory bulb or cortical changes.^{7,8} When cortical changes are present, it is defined as SOD plus.⁸ The diagnosis of midline malformations is established through neuroimaging exams, with MRI being the gold standard, with greater accuracy and greater detail.^{4,7}

Pituitary hormone deficiencies can be multiple or occur in isolation. Furthermore, they can occur in varying degrees and can emerge over time.^{3,9} The GHD is the most common described, followed by thyrotropin (TSH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH).^{3,9,10,11} Up to 70% of individuals with SOD may have hormonal deficiencies^{3,9} When present from birth, some signs and symptoms such as the presence of hypoglycemia, prolonged jaundice, hypernatremia, dehydration and signs of hypogonadism such as micropenis and cryptorchidism can be suspicious and help with the diagnosis. When developed later in life, we can observe short stature or delayed growth.^{3,9} The presence of structural changes in the sella turcica increases the chances of developing pituitary dysfunction.⁵ However, neuroimaging exams with normal adenohypophysis and neurohypophysis do not exclude the possibility of hormonal deficiencies or their emergence over the years.⁵ The diagnosis of hypopituitarism is made through clinical evaluation complemented with hormonal measurements to evaluate the hypothalamus-pituitary axis^{3,5,9,10,11}

The precise etiology of SOD is still unknown.^{2,3,5,6,12,13} However, retrospective and prospective studies have consistently reported an association with low maternal age and primiparity, which are considered independent prenatal risk factors for the condition.^{4,5,6,12,13} Some studies also showed an association with bleeding in the first trimester of pregnancy, maternal smoking, inadequate gestational weight gain and poor socioeconomic conditions, but without strong basis.^{2,3,5} Currently, genetic anomalies are responsible and identified in only 1% of patients^{3,5,6}

A higher prevalence of obesity in the syndrome is estimated, justified by hypothalamic defects that can lead to metabolic changes such as hyperphagia and changes in the adiponectin signaling pathway (such as leptin), favoring energy imbalance and, consequently, weight gain.^{5,9} The pathophysiology of changes in this pathway is not yet completely known, but leptin insensitivity appears to have a central and well-established role¹⁴. Furthermore, pituitary hormonal deficiencies, such as GH deficiency, also contribute to worsening obesity¹⁵. Studies have shown that replacement with recombinant human growth hormone (rhGH) can improve body composition, reducing fat mass and increasing lean mass.¹⁶

Obesity is defined by the excessive accumulation of body fat due to a positive energy balance, that causes harm to an individual's health.¹⁷ It has a complex etiology, with multifactorial interaction between genetic, nutritional, metabolic, endocrine, environmental and psychosocial factors.^{17,18} It is considered by the World Health Organization (WHO) as a chronic disease and a global public health epidemic, with a significant increase in its prevalence over the years, observed also in the pediatric age group.¹⁷

The importance of obesity lies in its association with a set of metabolic diseases such as systemic arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular diseases.^{17,18,19} It is known that childhood obesity leads to vascular inflammation, predisposing to atherosclerosis at an early age and increased blood pressure levels. Furthermore, it is known that the increase in adipose tissue in children is directly related to an increase in insulin resistance and changes in the lipid profile.¹⁷

Therefore, as a higher prevalence of obesity is estimated in SOD^{5,9} and as it is known that its presence is closely related to a greater risk of metabolic diseases¹⁹, we predict that there is a higher prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk in individuals with SOD. Furthermore, due to possible low lean mass, these patients may be at increased risk of osteopenia and fractures. However, to date, no studies have been found correlating metabolic changes and this condition specifically.

The clinical assessment of overweight and the diagnosis of obesity in children and adolescents are carried out using the body mass index (BMI) related to age and sex.^{17,18,20,21} However, it is not capable of differentiating excess fat from increased muscle mass.^{17,18,22} Therefore, the use of other methods is necessary.^{17,22} Electrical impedance (BIA) is a non-invasive, practical and cheap method, which consists of estimating body components, distribution of fluids in intra- and extracellular spaces and cell quality, size and integrity²². This method is already well established in adults but is still poorly standardized in the pediatric age group²², especially in specific populations such as individuals with SOD. However, due to its practicality and easy access, it is important to carry out studies to better validate its use in

children and adolescents, allowing a better assessment of body composition in these age groups.

Material and methods

This is descriptive cross-sectional study of patients diagnosed with SOD, treated at the endocrinology outpatient clinic of a pediatric university hospital until September 2023.

The diagnosis of SOD was established when at least 2 components of the classic triad (ONH, midline malformation, and pituitary dysfunction) were present. ONH was assessed through fundoscopy conducted by an ophthalmologist; midline malformations were diagnosed using neuroimaging exams - CT or MRI or Transfontanelle Ultrasound (TFUS), reviewed by a radiologist; and hormonal dysfunctions were evaluated through evaluation clinical and serum hormone assays carried out periodically during the follow-up in the pediatric endocrinology outpatient clinic.

The following data were collected of medical records: referral and diagnostic ages, presence of hormonal dysfunctions and duration of clinical follow-up. Anthropometrics measures were taken and body mass index (BMI) was calculated using the formula: weight (in kilograms) divided by the square of height (in meters). Standard deviation scores (SDS) of weight, height and BMI were also calculated, and patients were classified according to the CDC 2000²⁰ and WHO 2006²¹ references.

Blood was collected for measurements of: total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides, fasting glucose and liver enzymes - alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). The measurements are presented in mg/dL and the reference values used for fasting individuals aged 2 to 19 years, defined by the Brazilian Guideline on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis (2017)²³ and by the Guidelines of the Brazilian Diabetes Society (SBD)²⁴. The reference values for liver transaminases, defined by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN) as risk for hepatic steatosis, were: ALT > 22 mg/dL (girls) and > 26 mg/dL (boys), in addition to an AST/ALT ratio <1²⁵.

Body composition measurements (fat mass, lean mass, bone mass and muscle mass) were taken through the BIA exam and analyzed according to the results and the database used. The bioimpedance device used was the Bioelectrical Body Composition Analyzer model, from RJL systems, model Quantum II and series Q3538 II. The examination was carried out with the patient lying on a stretcher, in the supine position, where 2 electrodes were placed on the right hand and 2 electrodes on the right foot. The device provided

Resistance and Reactance results. The values were then entered into the RJL systems online software, along with the patient's weight, height, age and sex, to calculate and generate body composition. Data were generated from pediatric equations. The reference values defined by the RJL systems software based on pediatric equations for boys and girls, respectively, were: fat mass (%) - 12 to 26.8 and 22.4 to 38.8; lean mass (%) – 73.2 to 8.8 and 61.2 to 77.6; for bone mass (%) - 5.2 to 5.9 and 4.5 to 4.6 and for muscle mass (%) - 38.8 to 50.6 and 3.1 to 41.89. Patients under 4 years of age or with variable results incompatible with the database used were excluded of analysis.

This study followed the Guidelines and Regulatory Norms for Research Involving Human Subjects, in accordance with National Council of Health Resolution No. 466/2012 and its complementary resolutions, and the Medical Ethics Code, CFM Resolution No. 1931/2009, Articles 99 and 110, of Brazil. There are no conflicts of interest, and this research did not require financial resources for its completion. The study was approved by the Research Ethics Committee of institution.

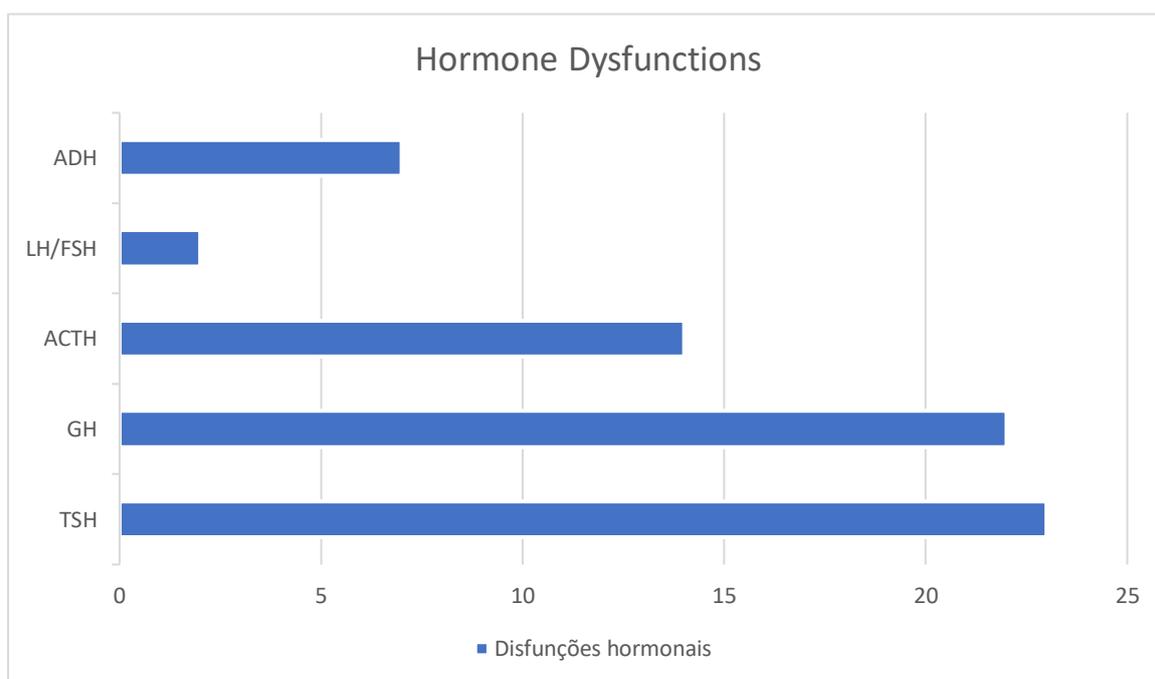
Results

The medical records of 48 patients (24 female and 24 male) diagnosed with SOD were selected, 28 of which had regular follow-up at the outpatient clinic. The average ages to referral to the endocrinology outpatient and at clinic diagnosis and were and 3.15 ± 3.30 and 3.90 ± 3.85 years and, respectively, and the current average age of those who maintain follow-up was 7.46 ± 4.83 years.

Regarding the diagnostic criteria for SOD, ONH was identified in 92.6% (N=38/41), 78.9% bilaterally; 95.3% (N=41/43) had midline structural changes on neuroimaging examination, 85.7% (N=24/28) had structural changes in the sella turcica.

Regarding hormonal dysfunctions, 73% (N=35) had at least one deficiency, of which 2/3 had multiple pituitary dysfunctions. The most prevalent deficiency was thyroid-stimulating hormone (TSH) deficiency, as shown in Graph 1. The average age at the diagnosis of the first hormonal dysfunction was 4.25 ± 3.71 years (0 to 12 years).

Graph 1: Number of patients with each hormonal dysfunction (TSH, GH, ACTH, Gonadotropins and antidiuretic hormone -ADH).



Gonadotropins and antidiuretic hormone -ADH).

Considering the patients who are being followed up at the endocrinology outpatient clinic (N=28), we observed that 46.4% (N=13) were short stature, 10.7% were overweight and 1 patient (3.5%) was obese. The anthropometric measurements are showed in table 1.

Table 1: Stature, weight and BMI of 28 patients with SOD under followed-up.

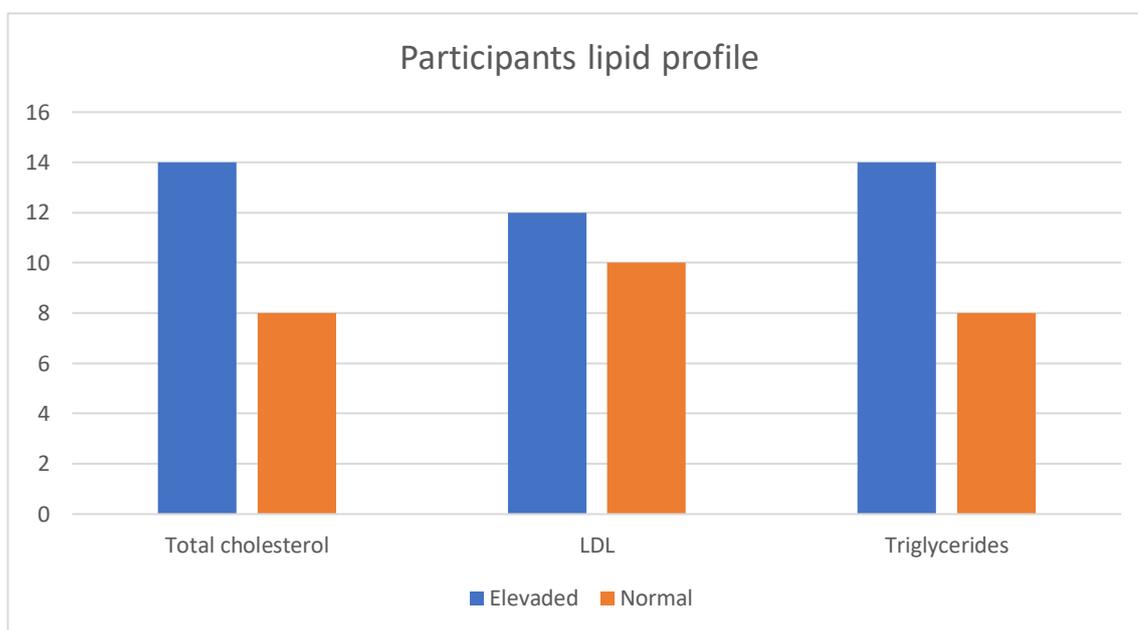
Patient	Age (y)	Sex (F/M)	Stature (cm)	Stature SDS*	Weight (kg)	Weight SDS*	BMI (kg/m ²)	BMI SDS*
1	4.58	M	92.4	-3.05	13.3	-2.49	15,5	0
2	15.5	M	170.6	-0.18	72.8	1.12	25	1.3
3	13.4	F	156,4	-0,35	40,2	-0,91	16,43	-1,09
4	1.83	F	82.6	-0.86	9.7	-2.3	14.2	**
5	4.5	M	114.3	1.97	33.3	3.9	25.48	4.19
6	4.5	M	96.7	-2.1	14.2	-1.74	15.19	-0.29
7	4.33	M	110.4	1.36	19.3	1.01	15.84	0.25
8	1.5	F	78.1	-0.68	9.7	-1.22	15.9	**

9	10.08	F	117.9	-3.21	22.3	-2.41	16	-0.42
10	0.88	F	52.5	-0.36	4.3	0.28	15.8	**
11	8.32	M	123.73	-1.03	19.9	-2.22	13	-2.65
12	11	M	144.3	0.11	38.8	0.39	18.63	0,58
13	11.75	F	146.6	-0.37	55.8	1.39	25.8	1.78
14	15.16	F	128.2	-5.27	24.8	-7.51	15	-2.6
15	10.88	M	129.7	-1.94	30.3	-0.89	18.01	0.38
16	6.75	M	120.6	0.08	20.9	-0.52	14.36	-0.94
17	1.08	F	70.9	-1.35	6.04	-4.75	12	**
18	14.75	F	129.9	-4.93	32.4	-3.5	19.2	-0.2
19	5.75	F	90.1	-5.16	15.2	-2.08	18.7	1.66
20	8.33	F	110.6	-3.41	20.2	-1.84	16.4	0.22
21	12.33	F	128.3	-3.36	27.5	-2.7	16.7	-0.67
22	1.91	F	76.8	-2.35	8.85	-3.08	15	**
23	15.16	M	141.2	-3.4	39	-2.41	19.6	-0.13
24	7.5	F	109.5	-2.87	18,6	-1.85	15.3	-0.19
25	4	F	86.45	-3.48	10,6	-3.87	14.18	-1.1
26	0.66	M	66.3	-1.49	7,75	-1.15	17.6	**
27	7.3	M	106.4	-3.21	17	-2.82	15	-0.4
28	5.25	F	117.1	1.52	21,4	0.93	15.6	0.32

Of the 28 participants with regular follow-up, it was possible to obtain blood samples from 26 of them for laboratory assessment of fasting blood glucose. An average blood glucose level of 79.4 ± 11.8 mg/dL (52 to 115) and a median of 77 mg/dL were found.

In 22 participants, 20 of whom had hormone deficiencies, a serum lipid profile was measured, identifying an average total cholesterol of 184.6 ± 35.93 mg/dL (125 to 268), with a median of 187 mg/dL, where 63.6% had values above the normal reference for age. Furthermore, an average LDL of 108.72 ± 32.75 mg/dL (46.2 to 178) was found, with a median of 112.7 mg/dL, where 54.5% had high values for their age, and an average HDL of 48.75 ± 14.45 mg/dL (26 to 75) with a median of 48 mg/dL. Regarding triglyceride assessment, an average value of 133.86 ± 76.99 mg/dL (49 to 359) was found, with a median of 107 mg/dL and 63.6% of participants had values above the normal reference for the age. (Graph 2)

Graph 2: Distribution of participants with SOD, according to changes in their lipid



profile.

The liver enzymes of 22 participants were evaluated, of which four (18.2%) had ALT values representing a risk of hepatic steatosis. However, of these, only one had an AST/ALT ratio < 1.

Of the 28 participants with regular follow-up, 13 underwent BIA, and 12 of them having at least one hormonal deficiency. Fifteen were excluded due to: age under 4 years (N=8), severe short stature in 4 or significant hypertonia in 3 of them. The values obtained are shown in table 2.

Table 2: Percentages of fat, lean, bone and muscle mass of participants with SOD who underwent BIA and their respective hormonal deficiencies.

Participant	Sex	Fat mass %	Lean mass %	Bone mass %	Muscle mass %	Hormonal deficiencies	BMI kg/m ²	BMI SDS
6	F	8.8	91.2	5.1	37.7	GH	16.43	-1.09
8	M	43	57	3.2	28.4	DI / TSH	25.48	4.19
14	F	18.7	81.3	4.2	32.3	GH / TSH / ACTH	16	-0.42
18	M	24	76	4.5	31.3	GH/TSH/ACTH	18.63	0.58
20	F	48.9	51.1	2.9	20.3	GH/ TSH	25.8	1.78
21	F	18.3	81.7	4.5	26	GH/ ACTH	15	-2.6
22	M	29.4	70.6	4.3	25	GH/ TSH	18.01	0.38
27	F	36.6	63.4	3.5	19.1	GH/ TSH	19.2	-0.2

32	F	10.3	89.7	4.2	32.3	GH/ TSH	16.4	0.22
39	M	32.9	67.1	4.1	32	GH	19.6	-0.13
41	F	17	83	4	25.4	GH/ TSH/ ACTH	15.3	-0.19
45	M	5.4	94.6	4.5	26.6	GH	15	-0.4
47	F	5	95	4.7	32.8	Não	15.6	0.32

In the evaluation, a median of 18.7% was found for fat mass, with an average of 22.95% \pm 14.34 (5 to 48.9%) and a median of 81.3% for lean mass, with an average of 77.05% \pm 14.34 (51.1 to 95%). The percentage of fat mass was above reference values in 3 participants.

When evaluating the distribution of lean mass between bone mass and muscle mass, a median of 4.3% was found, with an average of 4.2% \pm 0.61 (2.9 to 5.1%) and a median of 28.4%, with an average of 28.4% \pm 5.32 (19.1 to 37.7%), respectively.

Ten participants (77%) had a low bone mass percentage, and 9 participants (69%) had a low muscle mass percentage. Eleven participants presented at least 1 of these percentages below the reference values. Of these, only 1 had a thin BMI value.

Discussion

Forty-eight patients with SOD were identified, demonstrating an increase in casuistic of almost 10 times when compared to a previous study carried out in the same center in 2010.¹⁰ In studies carried out around the world in recent years, a dramatic increase in the annual incidence of SOD has been observed.^{8,12} Some authors demonstrate an increase up to 800% in the last two decades.⁸ However, it is not possible to confirm the existence of a real increase in the incidence of cases, due to the design of this study. It was also possible to identify that there was no difference in frequency between sexes, as found in a European multicenter study¹² and confirmed in studies around the world, like Webb & Dattani.³

Short stature, defined as a height of more than two standard deviations below the average for age and sex, is one of the main reasons for referral to a pediatric endocrinologist²³. In our study 13/28 of the patients had short stature in the follow-up and 1/3 had it since the first medical appointment, which demonstrates its relevance in the diagnosis of SOD. Short stature reflects a growth deficit that can be the first, and often the only, clinical sign of GH deficiency²⁴, which is the main hormonal dysfunction in SOD^{9,12,15,24}. In addition, short stature is also a possible clinical manifestation of hypothyroidism²⁴, which is significantly present in SOD, as we could see in this study.

As for the BMI classification, we find everything from extreme thinness to obesity. Overweight was the initial clinical manifestation in 10.4% (N=5) and only one patient developed obesity during outpatient follow-up. This reinforces that there is no characteristic BMI profile in

SOD, unlike what occurs in isolated hypopituitarism, in which there is a greater tendency towards obesity.²⁵ However, this contradicts previous studies, which demonstrate a higher prevalence of obesity in SOD, justified by hypothalamic defects that can lead to metabolic changes (hyperphagia, insensitivity to leptin) and favor weight gain.^{3,5} Both children with weight deficit and those with excess weight require nutritional monitoring.⁵

A higher prevalence of metabolic syndrome in patients with hypopituitarism is reported in the literature^{17,18,24}. Therefore, since >70% of patients with SOD have hypopituitarism, they probably should undergo a laboratory evaluation. However, no studies of the metabolic profile of the SOD population were found.

When analyzing the glycemic profile of patients with SOD, we found a normal average glycemia (79.4 ± 11.8 mg/dL), but closer to the lower limit of normality. This can be justified by the fact that many of our patients with SOD present hypopituitarism and, consequently, a greater tendency to episodes of hypoglycemia²⁶. The absence of counterregulatory hormones such as GH and cortisol reduces hepatic glucose production.²⁷ Furthermore, the low concentration of IGF-1 can increase the expression of its receptor, increasing the binding of insulin to it, contributing to greater sensitivity and, consequently, lower serum glucose levels.^{27,28} These results reinforce a previous study with patients with hypopituitarism²⁹.

The evaluation of the lipid profile demonstrated the presence of dyslipidemia in most patients evaluated, with more than half having high total cholesterol, more than half having high LDL and almost 2/3 hypertriglyceridemia, reinforcing the results of studies with patients with hypopituitarism^{24,28,30,31}. This can be explained by the fact that hepatic lipid metabolism, as well as the regulation and expression of LDL receptors, is largely regulated by GH, and also by thyroid hormones²⁹. As 20/22 of the patients evaluated had hormonal dysfunctions and TSH and GH deficiencies were the most prevalent, it was expected to find a large number of patients with changes in their lipid profile. However, due to the N of patients in our study, it was not possible to prove such association with an adequate confidence interval. Dyslipidemia is associated with greater cardiovascular risk and appears to benefit not only from hormonal replacement but also, in some cases, from the use of statins.^{24,31} Therefore, it is essential to evaluate the lipid profile of patients with SOD.

Regarding the risk of hepatic steatosis, a minority of patients had ALT above reference values and only 1 had an AST/ALT ratio <1. This result is contrary to previous studies with patients with hypopituitarism, in which a higher prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was demonstrated^{24,33}, with hepatic steatosis being its first stage.³² The pathophysiology of the disease involves a complex process oxidative stress, cytokine cascade and inflammation^{24,32}, with risk factors such as insulin resistance, obesity and

dyslipidemia^{32,24,33}. In addition to these being more prevalent in patients with hypopituitarism^{24,26,27,28,29}, pituitary deficiencies such as GH, TSH and gonadotropins present in these individuals also contribute to altering hepatic metabolism and, consequently, favoring the development of NAFLD^{24,32}. The different results of our study can be justified by the fact that a higher prevalence of overweight and obesity was not observed in patients with SOD and, furthermore, it is a pediatric population, while in the literature most studies were carried out with adults with hypopituitarism.

BIA was performed on 13 patients with SOD (12 with hypopituitarism), of whom only 2 was overweight (1 obese) according to BMI. Despite this, 23% had a percentage of fat mass above the reference values ($22.95\% \pm 14.34$), reinforcing literature data that BMI is not capable of distinguishing the components of body composition, and is therefore not the best predictor of fat percentage.^{22,34} Furthermore, Beshyah et al. had already demonstrated that patients with hypopituitarism have a high percentage of fat mass, with central distribution, despite a normal BMI.³⁵ Pituitary dysfunctions, mainly GH deficiency²⁸, seem to favor this excess fat, mainly centripetal^{15,16,24,29,35}, which increases the risk of metabolic syndrome^{18,24}. Therefore, patients with hypopituitarism have a higher cardiovascular risk when compared to the general population.^{24,29,35} So, it is important to pay attention to this possibility in patients with SOD. Unfortunately, due to the number of patients who underwent BIA in our study, it was not possible to prove the association of increased fat with GH deficiency.

Another data that the BIA showed us was a low percentage of lean mass ($77.05\% \pm 14.34$), despite only 1 of the patients having a lean BMI. Pituitary deficiencies not only increase the percentage of fat mass but also reduce lean mass, altering the distribution of components of body composition.^{28,35} The action of GH specifically has a well-established role in the pediatric population, with studies demonstrating an improvement in percentages of lean mass with the start of hormone replacement therapy in patients with GHD^{16,28,36}. This can be justified by the anabolic action of GH, increasing both bone mass and muscle mass.³⁷ In our study, 11/13 patients had GHD, but they were not evaluated regarding the use or not of rhGH, or even adherence to treatment. Furthermore, it was not possible to associate low lean mass directly with GHD due to our study design and restricted number of patients. Ferruzzi et al. advocates periodic assessment of body composition before, during and after treatment with rhGH in children with hypopituitarism. It also strongly recommends that BIA should not be replaced by BMI assessment, as BMI is not capable of predicting the percentages of fat and lean mass³⁶, as was corroborated in our study.

To date, no studies have been found on the body composition of patients with SOD. However, a study with patients with ONH and GHD was carried out in the USA, in which the effects of treatment with rhGH on anthropometry and distribution of fat and lean mass were

evaluated.³⁸ The results showed a worsening of BMI due to the increase in absolute weight. However, they demonstrated a reduction in fat mass³⁸, in a group of patients like ours. Therefore, it corroborates our findings of high percentages of fat mass despite a normal BMI.

Finally, the bone mass percentages of our patients were evaluated using BIA. Bone densitometry is considered the gold standard for evaluating bone mineral density^{35,36}. However, it requires specific and expensive radiological equipment and is not easily accessible in clinical practice.³⁶ Meanwhile, BIA is a simple, non-invasive, lower-cost and easier-to-access method, which has proven to be accurate and validated.^{22,36} Approximately ¾ of the patients who underwent BIA had a low percentage of bone mass (4.2% ± 0.61). This data reinforces studies^{35,36,37} that demonstrated a reduction in bone mineral density in patients with hypopituitarism, especially in those with untreated GHD. Reduced bone mass increases the risk of fractures, osteopenia and osteoporosis in the future.^{37,39}

The cause for low bone mass in patients with hypopituitarism is not completely known, with a probable association of multiple factors.³⁹ It is known that several hormones regulated by the hypothalamus-pituitary axis participate directly or indirectly in mineral-bone metabolism.^{40,41,42} However, GH deficiency appears to be a key and independent factor in the reduction of bone mass in these patients.^{39,40} In our study, the majority of patients had GHD, but due to its design and small number of participants, it was not possible to define it as a causal factor or even exclude other factors as bias.

Our study had some limitations, mainly in the sample size, making larger statistical and causal association analyzes difficult. SOD is a rare pathology, which already limits the number of candidates for the study. Furthermore, the period in which it was developed coincided with the Covid-19 pandemic, resulting in some patients being lost to follow-up. Due to fear of going to the hospital, many missed regular appointments and, even though an active search was made, it was not possible to reschedule some due to outdated contacts. Furthermore, due to the potential severity of SOD, some deaths occurred during follow-up. Also due to the severity of the syndrome, many participants have significant neurological impairment, with restricted mobility and severe cognitive impairment, which makes traveling to hospital care quite difficult. Our patients' families often have precarious socioeconomic conditions, which also contributes to difficult access to adequate transportation to the appointment. Another limiting factor was the restriction on the use of BIA in children under 4 years of age, short stature and severe hypertension, which excluded many participants from this stage of the study.

Conclusions

More than 1/3 of the patients presented the 3 criteria of the classic SOD triad and 2/3 had pituitary dysfunction, with TSH deficiency being the most common, followed by GH and ACTH deficiency.

No significant changes were observed in blood glucose or liver transaminases values. However, dyslipidemia was present in most patients, with more than half having elevated LDL and almost 2/3 having hypertriglyceridemia.

Most patients were classified as eutrophic based on BMI. However, in the BIA exam, ¼ had a high percentage of fat mass and almost 80% a low percentage of lean mass, with ¾ having a low percentage of bone mass, suggesting that this is a more appropriate method for assessing body composition.

References

- 1-De Morsier G. Studies on malformation of crano-encephalic sutures. III. Agenesis of the septum pellucidum with malformation of the optic tract. *Schweiz Arch Neur Psychiatr.* 1956;77:267–92.
- 2-Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr.* 2006;148(1):85-8.
- 3-Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(4):393–97.
- 4-Borchert, M. Reappraisal of the Optic Nerve Hypoplasia Syndrome. *J Neuroophthalmol.* 2012;32(1):58-67.
- 5-Ryabets-Lienhard A, Stewart C, Borchert M, Geffner ME. The Optic Nerve Hypoplasia Spectrum Review of the Literature and Clinical Guidelines. *Adv Pediatr.* 2016;63(1):127-46.
- 6-Garcia Fillion P, Borchert, M. Optic Nerve Hypoplasia Syndrome: A Review of the Epidemiology and Clinical Associations. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(1):78–89

- 7-Signorini SG, Decio A, Fedeli C, Luparia A, Antonini M, Bertone C et al. Septo-optic dysplasia in childhood: the neurological, cognitive and neuro-ophthalmological perspective. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(11):1018-24.
- 8-Khaper TBS, Bunge M , Clark I, Rafay MF, Mhanni A, Kirouac N et al. Increasing incidence of optic nerve hypoplasia/septo-optic dysplasia spectrum: Geographic clustering in Northern Canada. *Paediatr Child Health.* 2017;22(8):445-53.
- 9-Oatman OJ, McClellan DR, Olson ML, Garcia-Filion P. Endocrine and pubertal disturbances in optic nerve hypoplasia, from infancy to adolescence. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015; 2015(1):8.
- 10-Ferran K, Paiva IA, Gilban DLS, Resende M, Souza MAR, Beserra ICR et al. Septo-optic dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(3):400-05.
- 11-Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol.* 2005;63:121-30.
- 12-Garne E, Rissmann A, Addor MC, Barisic I, Bergman J, Braz P et al. Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age – A EUROCAT study. *Eur J Med Genet.* 2018;61(9):483-8.
- 13-Atapattu N, Ainsworth J, Willshaw H, Parulekar M, MacPherson L, Miller C, et al. Septo-optic dysplasia: antenatal risk factors and clinical features in a regional study. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(2):81–7.
- 14- Bereket A, Kiess W, Lustig RH, Muller HL, Goldstone AP, Weiss R et al. Hypothalamic obesity. Inter Association for the Study of Obesity. 2012
- 15- Lin HH, Kang MJ, Yun IS, Lee YA, Shin CH, Yang SW. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in young adults with childhood-onset hypopituitary growth hormone deficiency. *Korean J Pediatr* 2010; 53(10):892-97.

- 16- Fukuda I, Hizuka N, Yasumoto K, Morita J, Kurimoto M, Takano K. Metabolic comorbidities revealed in patients with childhood-onset adult GH deficiency after cessation of GH replacement therapy for short stature. *Endocr J* 2008; 55:977-84.
- 17- Departamento Científico de Nutrologia. *Obesidade na infância e adolescência – Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria. 3ª edição. São Paulo. SBP. 2019*
- 18- Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2): e2022060640
- 19- Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr; 15(4):6184–223.
- 20- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2002;11(246):1-203.
- 21- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr*. 2006;25(450):1-104.
- 22- Ward, LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 3:194–99.
- 23- Rogol AD, Rayden GF. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2014;164(5 Suppl):S1-14e6.
- 24- Miljic D, Popovic V. Metabolic Syndrome Consequent to Endocrine Disorders. *Horm Res. Basel, Karger*. 2018;49:1–19.
- 25- Cerbone M, Guemes M, Waded A, Improdaa N, Dattani M. Endocrine morbidity in midline brain defects: Differences between septo-optic dysplasia and related disorders. *EClinicalMedicine*. 2019;Jan 9:19:100224

- 26- Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009; 30:152–77.
- 27- O'Neill BT, Lauritzen HP, Hirshman MF, Smyth G, Goodyear LJ, Kahn CR. Differential Role of Insulin/IGF-1 Receptor Signaling in Muscle Growth and Glucose Homeostasis. *Cell Rep* 2015; 11:1220–35.
- 28- Rothermel J, Reinehr T. Metabolic alterations in paediatric GH deficiency, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2016), doi: 10.1016/j.beem.2016.11.004.
- 29- Castillo AR, Zantut-Wittmann AD, Neto AM, Jales RM. Panhypopituitarism Without GH Replacement: About Insulin Sensitivity, CRP Levels, and Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res* 2018;50:690–95.
- 30- Murakami Y, Kato Y. Hypercholesterolemia and obesity in adult patients with hypopituitarism: a report of nation-wide survey in Japan. *Endocrine Journal*. 2003;50:759-65.
- 31- Riseti G, Zeni D, Ongaratti BR, Pereira-Lima JFS, Rech CGSL, Oliveira MC. Lipid profile and response to statin therapy in patients with hypopituitarism. *Endocrinol Metab*. 2020; 64-6.
- 32- Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *JPGN* 2017; 64: 319–34.
- 33- Yuan XX, Zhu HJ, Pan H, Chen S, Liu Z, Li Y et al. Clinical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adult hypopituitary patients. *World J Gastroenterol* 2019; 25(14):1741-52.

- 34- Talma H, Chinapaw MJM, Bakker B, HiraSing RA, Terwee CB, Altenburg TM. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obesity reviews*. 2013;14(11):895-05.
- 35- Beshyah SA, Freemantlet C, Thomas E, Rutherfords O, Paget B, Murphy M et al. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clinical Endocrinology*. 1995; 42:179-89.
- 36- Ferruzi A, Vrech M, Pietrobelli A, Cavarzere P, Zerman N, Guzzo A et al. The influence of growth hormone on pediatric body composition: a systematic review. *Front. Endocrinol*. 2013;4: 1093691.
- 37- Mukherjee A, Shalet SM. Growth Hormone Replacement Therapy (GHRT) in Children and Adolescents: Skeletal Impact. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:235–42
- 38- Stewart C, Garcia-Filion P, Fink C, Ryabets-Lienhard A, Geffner, Borchert M. Efficacy of growth hormone replacement on anthropometric outcomes, obesity, and lipids in children with optic nerve hypoplasia and growth hormone deficiency. *Inter J Pediatr Endocrinol*. 2016;5(2016).
- 39- Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Benmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E et al. The Influence of Growth Hormone Deficiency, Growth Hormone Replacement Therapy, and Other Aspects of Hypopituitarism on Fracture Rate and Bone Mineral Density. *J Bone Mineral Resear*. 2001;16(2)
- 40- Tritos NA, Klibanski A. Effects of Growth Hormone on Bone. *Progress in Molec Biol Translational Science*. 2016;138(2):193-05.
- 41- Gogakos AI, Bassett JHD, Williams GR. Thyroid and bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2010; 503:129–36.
- 42- Agnarsson HR, Johannsson G, Ragnarsson O. The Impact of Glucocorticoid Replacement on Bone Mineral Density in Patients With Hypopituitarism Before and After 2 Years of Growth Hormone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(4):1479 –85.