

Tumores de hipófise

Considerações sobre 120 casos e revisão de literatura

Egmond Alves Silva Santos¹, Marcus Vinícius Flores de Barros Vasconcelos
Fernandes Serra¹, Wenner Jorzino Santos Filho¹, Paulo Augusto Silva Dumont²,
Abelardo José Peres², Paulo César Romero², Emílio Afonso França Fontoura³

Serviço de Neurocirurgia do Conjunto Hospitalar do Mandaqui – São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

Objetivo: Estudo retrospectivo dos pacientes com adenoma hipofisário atendidos no Serviço de Neurocirurgia do Conjunto Hospitalar do Mandaqui de São Paulo, SP. **Pacientes e métodos:** Foram estudados, retrospectivamente, 120 casos de tumores de hipófise atendidos entre janeiro de 1993 e maio de 2006. Os dados analisados foram idade, sexo, queixa principal, apresentação clínica, classificação radiológica, tipo histológico e complicações. **Resultados:** A idade dos pacientes variou de 5 a 69 anos (média de 40,2 anos). Foram 89 pacientes do sexo feminino e 31 do sexo masculino. O déficit visual foi a queixa principal e presente em 52% dos pacientes. Com relação à classificação radiológica: 5,4% foram classificados como Hardy II; 8,1% como Hardy III; 86,5% como Hardy IV. A via de acesso foi transesfenoidal sublabial em 113 pacientes. Apenas três pacientes necessitaram reabordagem do tumor por craniotomia e sete pacientes foram submetidos à craniotomia sem tentativa transesfenoidal. Os tumores foram diagnosticados como não-secretores em 21,6% dos pacientes, prolactinomas em 70,2% dos pacientes, secretor de GH em 5,4% e de ACTH e LH em 2,7% cada um. As principais complicações do tratamento cirúrgico foram diabetes insípido e fístula líquórica. Houve quatro óbitos no pós-operatório. **Conclusões:** A média etária foi de 40,2 anos; o sexo feminino foi mais acometido; a perda visual foi a principal queixa; a maioria dos pacientes se apresentou em grau IV da classificação de Hardy; o principal tipo histológico foi o prolactinoma; a via transesfenoidal sublabial foi suficiente para a maioria dos tumores.

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasias hipofisárias. Cirurgia transesfenoidal.

ABSTRACT

Pituitary tumors: considerations about 120 cases and literature review

Objective: Retrospective study of 120 cases of pituitary adenomas treated at Serviço de Neurocirurgia do Conjunto Hospitalar do Mandaqui de São Paulo, SP, Brazil. **Patients and methods:** 120 cases of pituitary tumors treated between January, 1993 and May, 2006 were studied retrospectively. The data analyzed were: age, sex, main complaint, clinical presentation, radiological classification, type of hormone and complications. **Results:** The age of the patients varied between five to sixty-nine years (average of 40.2 years). The female/male ratio was 89:31. The visual deficit was the main complaint and present in 52% of the patients. According to Hardy's classification, 5.4% were classified as Hardy II; 8.1% as Hardy III and 86.5% as Hardy IV. The surgical access was the transphenoidal in 113 patients. Three patients needed a second approach by craniotomy and seven patients were submitted to craniotomy as the first choice. The tumors were diagnosed as not secretor in 21.6% patients, prolactinomas in 70.2% patients, secretor of GH in 5.4% and ACTH and LH in 2.7% each one. The main complications of the surgical treatment were diabetes insipidus and cerebrospinal fluid leak. There were four deaths in the postoperative period. **Conclusions:** In this series the average age at presentations was 40.2 years; females were predominant; the visual loss was the main complaint; the majority of the patients were classified as Hardy IV; prolactinoma predominated; the transphenoidal surgical access was enough for the majority of the tumors.

KEY WORDS

Pituitary neoplasms. Transphenoidal surgery.

1 Residente do Serviço de Neurocirurgia do Conjunto Hospitalar do Mandaqui. São Paulo, SP.

2 Assistente do Serviço de Neurocirurgia do Conjunto Hospitalar do Mandaqui. São Paulo, SP.

3 Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Conjunto Hospitalar do Mandaqui. São Paulo, SP. Mestre em Neurocirurgia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Introdução

O primeiro caso descrito de doença envolvendo a glândula hipófise é atribuído a Pierre Marie (neurologista francês do Hospital Salpetriere), em 1886¹². Este estudou dois pacientes com características clínicas de acromegalia e as relacionou ao tumor da hipófise. Os adenomas hipofisários são tumores benignos, com prevalência de 14,7 casos para 100.000 habitantes/ano¹.

A sua apresentação clínica depende dos efeitos sistêmicos dos hormônios secretados pelo tumor e pelo efeito de massa provocado por ele. O tratamento desta doença depende do tipo histológico do tumor.

Os autores deste artigo trazem um levantamento de 120 casos de tumores de hipófise submetidos ao tratamento cirúrgico e fazem uma revisão referente à apresentação clínica, critérios diagnósticos e modalidades de tratamento.

Pacientes e métodos

Foram estudados, retrospectivamente, 120 casos de tumores de hipófise submetidos ao tratamento cirúrgico entre janeiro de 1993 e maio de 2006. As características analisadas foram idade, sexo, queixa principal, apresentação clínica, classificação radiológica, tipo histológico e complicações. Os dados foram analisados de forma descritiva e resgatados do arquivo do Serviço de Neurocirurgia do Conjunto Hospitalar do Mandaqui (São Paulo, SP). Para confecção das figuras, foi utilizado o programa PRISM® 4.0, 2003, GraphPad Software Incorporated.

Resultados

No período estudado, foram diagnosticados e tratados cirurgicamente 120 pacientes com tumores de hipófise. Em relação à idade, houve variação entre 5 e 69 anos (média de 40,2 anos). Com relação ao sexo, 89 pacientes eram do sexo feminino e 31 pacientes do sexo masculino (figura 1).

Dentre os sintomas principais, o déficit visual foi a queixa principal, relatado por 52% dos pacientes. Outros sinais e sintomas apresentados pelos pacientes foram cefaléia, galactorréia, amenorréia, perda da libido, trigeminalgia, hipertensão arterial, diabetes melito e alteração comportamental. Os tumores foram classificados, radiologicamente, de acordo com a classificação de Hardy¹⁰. A distribuição dos tumores de hipófise de acordo com essa classificação encontra-se apresentada na figura 2.

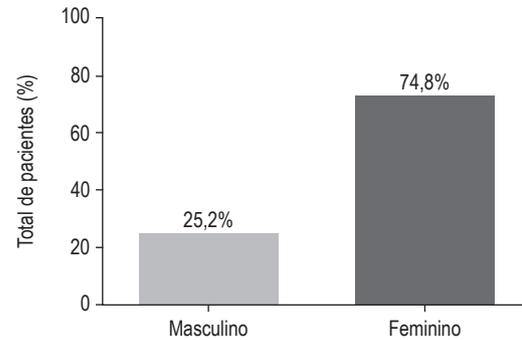


Figura 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo.

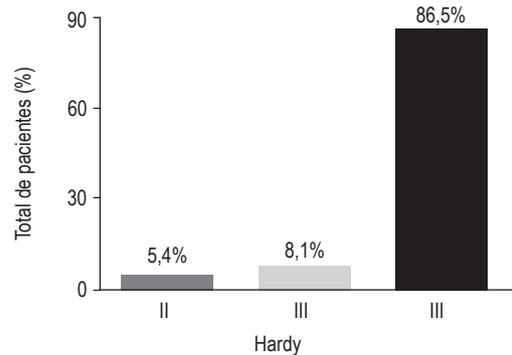


Figura 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação radiológica.

A principal via de acesso cirúrgico foi a transesfenoidal sublabial, realizada em 113 pacientes. Apenas três pacientes necessitaram reabordagem do tumor por craniotomia e sete pacientes foram submetidos à craniotomia sem tentativa pela via transesfenoidal. Como conduta do Serviço, todos os doentes são submetidos a uma primeira tentativa por via sublabial e posterior avaliação da ressecção tumoral. Caso haja necessidade de reabordagem, a via supratentorial é de escolha.

A distribuição conforme a classificação histológica dos tumores está apresentada na tabela 1. As principais complicações pós-operatórias foram diabetes insípido e fistula líquórica. Houve quatro óbitos no pós-operatório. Dois casos por fistula líquórica e meningite e dois casos por distúrbios hormonais (adenomas secretores de ACTH).

Tabela 1
Classificação histológica/funcional dos tumores de hipófise

| Hormônio | % |
|--------------|------|
| Não-secretor | 21,6 |
| Prolactina | 70,2 |
| GH | 5,4 |
| ACTH | 2,7 |
| LH | 2,7 |

GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; LH: hormônio luteinizante.

Discussão

Os adenomas de hipófise são tumores benignos, representando cerca de 10% a 15% de todos os tumores intracranianos diagnosticados¹². Em séries de autópsias, têm sido relatados tumores incidentais em cerca de 10% dos espécimes. Com relação ao sexo, há maior predileção pelo sexo feminino. Há também maior incidência de doença de Cushing em pacientes do sexo feminino (relação 3:1). Os dados referentes à distribuição por sexo nesta casuística encontram-se de acordo com a literatura, com aproximadamente 2/3 dos pacientes do sexo feminino (figura 1). Não é conhecida predileção por raças¹².

A grande maioria dos pacientes com tumores de hipófise é adulto jovem, à época do diagnóstico. No entanto, a idade pode variar desde pacientes muito jovens até doentes mais idosos. Nesta casuística, a idade variou de 5 a 69 anos, com média de idade de 40,2 anos.

Em virtude dos avanços relativos ao tratamento desses pacientes, a mortalidade tem atingido índices baixos. No entanto, a apoplexia pituitária pode ser uma complicação fatal^{2,4,5}. A morbidade encontrada é devida principalmente à perda visual e à oftalmoplegia¹⁸.

O crescimento tumoral tem sido relacionado a diversas alterações genéticas. Mutações diversas, mutações na proteína-G, mutação no gene *ras*, deleções no gene *p53* e a associação com a síndrome de neoplasia endócrina múltipla estão relacionadas com o desenvolvimento de tumores da glândula hipofisária. A maioria dos tumores é benigna, mas alguns fatores, como o *p53*, são relacionados à taxa de crescimento e maior agressividade⁹. As manifestações clínicas podem ser por efeito de massa local ou por manifestações endócrinas a distância. Com raras exceções, os adenomas de hipófise não estão sob o controle de fatores de liberação hipotalâmicos¹².

De acordo com o tamanho dos tumores, podem ser classificados em microadenomas (< 1 cm) ou macroadenomas (> 1 cm). Em relação à classificação por coloração, podem ser divididos em cromóforos ou cromófilos e subdivididos em eosinofílicos e basofílicos.

De acordo com o tipo de hormônio produzido, vários quadros clínicos podem ser definidos. A deficiência do hormônio do crescimento (GH) em adultos pode aumentar o risco de doença cardiovascular, obesidade, redução de massa muscular e capacidade de exercício e aumento dos níveis de colesterol. Na infância, pode levar à hipoglicemia e à diminuição de crescimento e peso¹³. Déficit de hormônio gonadotrófico leva à diminuição da libido e à ausência de puberdade. Deficiência do hormônio tireotrófico leva ao aumento de peso corporal, à perda de energia, à intolerância ao frio e à constipação. Deficiência de hormônio corticotrófico pode levar a sintomas não específicos como perda de

peso e diminuição de energia; entretanto, a função mineralocorticóide encontra-se preservada, pois depende do eixo renina-angiotensina. O pan-hipopituitarismo refere-se à deficiência de múltiplos hormônios, podendo ocorrer de modo progressivamente lento.

Por outro lado, a superprodução apresenta quadros clínicos distintos. O excesso de prolactina pode levar ao hipogonadismo. Na mulher, há amenorréia, galatorréia e infertilidade. No homem, diminuição da libido, impotência e galatorréia. A superprodução do hormônio do crescimento em crianças e adolescentes resulta no gigantismo e, em adultos, à acromegalia. A hiperprodução de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) leva à doença de Cushing. Sua apresentação clínica faz-se por aumento de peso, obesidade centrípeta, fâcies de lua, miopatia proximal e alterações psiquiátricas. Podem também ser detectados: hipertensão arterial, diabetes, catarata, glaucoma e osteoporose^{12,16}.

O diagnóstico depende da história clínica, exame físico e exames complementares. Cerca de 50% a 60% dos pacientes apresentam-se com sintomas visuais devido à compressão de estruturas das vias ópticas. A cefaléia apresentada por esses pacientes geralmente não é específica. A invasão ao seio cavernoso pode levar a oftalmoplegia, diplopia ou ptose por comprometer os nervos da motricidade ocular extrínseca¹⁸. A invasão ao seio esfenóide pode causar rinoliquorréia. Em virtude da compressão direta ao quiasma óptico, a principal alteração de campo visual é a quadrantanopsia superior bitemporal e, em tumores maiores, a hemianopsia bitemporal. Ao exame de fundo de olho, o nervo óptico encontra-se freqüentemente atrofiado. Papiledema é visto somente em casos de apoplexia pituitária¹².

O diagnóstico diferencial deve levar em consideração as lesões da região selar e parasselar (tabela 2).

Os testes de laboratório incluem a dosagem hormonal. Em todos os pacientes com massas na região selar e parasselar, deve ser dosada a prolactina sérica. Geralmente, um pequeno aumento no nível sérico da prolactina já é diagnóstico. No entanto, deve ser interpretado com clareza, pois até a manipulação das mamas pode elevar a prolactina no sangue. Níveis de prolactina acima de 200 mcg/mL associados a macroadenomas nos exames de imagem são critérios diagnósticos de prolactinoma. Níveis abaixo desses sugerem hiperprolactinemia secundária à compressão hipotalâmica¹².

Em relação ao hormônio do crescimento, seus níveis são muito flutuantes, sendo de difícil dosagem. O melhor método de diagnóstico de acromegalia é a dosagem do IGF-1 (fator de crescimento *insuline-like* 1). O nível de IGF-1 reproduz o nível do GH sérico nas últimas 24 horas. Outro teste utilizado é o teste de tolerância oral à glicose. Após a ingestão de 50 g a 100 g de glicose, os níveis de GH tendem a diminuir. Em pacientes cujo nível

Tabela 2
Diagnóstico diferencial das lesões da região selar e paraselar⁶

| |
|---|
| Tumores de restos celulares |
| Craniofaringeoma |
| Cisto da Bolsa de Rathcke |
| Epidermóide (colesteatoma) |
| Infundibuloma |
| Cordoma |
| Lipoma |
| Cisto colóide |
| Tumores de células germinativas |
| Germinoma |
| Dermóide |
| Teratoma |
| Teratoma atípico (disgerminoma) |
| Pinealoma ectópico |
| Gliomas |
| Glioma de quiasma óptico |
| (astrocitoma, glioma hipotalâmico) |
| Oligodendroglioma |
| Ependimoma |
| Infundibuloma |
| Astrocitoma |
| Microglioma |
| Lesões benignas |
| Meningioma (olfatório, tubérculo da sela, diafragma, anel esfenoidal) |
| Encondroma |
| Metástase |
| Lesão vascular |
| Doenças inflamatórias, infecciosas ou granulomatosas |
| Abscesso |
| Sarcoidose |
| Tuberculose |
| Granuloma de células gigantes |
| Cisto de equinococo |
| Mucocele |
| Histiocitose X |
| Hipofisite linfocítica |
| Miscelânea |
| Pseudotumor cerebral |
| Síndrome de sela vazia |
| Cisto de aracnóide |
| Aracnoidite quiasmática supraselar |

sérico do GH não diminui mais que 1 mcg/mL, o diagnóstico de acromegalia é definido. O hormônio liberador de tireotrofina (TRH) pode aumentar a acurácia deste teste. Cerca de 200 mcg de TRH é administrado ao paciente. Níveis de GH > 5 mcg/mL sugerem acromegalia¹³.

Para a pesquisa laboratorial em pacientes com doença de Cushing, o cortisol livre no volume urinário de 24 horas deve ser pesquisado. O teste de supressão com dexametasona também é utilizado. Administra-se 1 mg de dexametasona pela manhã ao paciente, e os níveis séricos do ACTH são mensurados na manhã seguinte, devendo estar abaixo de 138 nmol/L (5 mcg/dL). Caso

o nível de cortisol esteja anormalmente alto, o fator de liberação da corticotrofina (CRF) deve ser administrado para a diferenciação entre doença de Cushing e outras causas de hipercortisolismo¹⁶. Em adenomas hipofisários, os níveis de cortisol estão sempre acima da linha de base. A dosagem simples de ACTH no sangue nos mostra altas concentrações deste hormônio (> 5,5 pmol/L às 9 horas e > 2,2 pmol/L à meia-noite). Em casos com difícil diagnóstico, a cateterização do seio petroso superior pode ser utilizada para a dosagem de ACTH^{15,16}.

Casos de hipersecreção de hormônio tireoestimulante (TSH) são raros em adenomas de hipófise. Esses pacientes têm aumento nos níveis de T3, T4 e TSH, hipertireoidismo e níveis altos de TSH. Adenomas secretores de hormônio folículo-estimulante (FSH) podem ser reconhecidos por meio da histologia em pacientes sem diagnóstico prévio ou em pacientes com hipogonadismo. Os níveis do hormônio luteinizante (LH) podem ser altos em pacientes com hipogonadismo. O *screening* hormonal inicial deve incluir prolactina, IGF-1, LH, FSH, TRH, cortisol e T4. Em homens, o nível de testosterona também deve ser dosado¹².

No caso de suspeita de apoplexia hipofisária, o líquido cefalorraquidiano apresenta-se xantocrômico, com hemácias crenadas e alto nível de proteínas^{2,5,17}.

O diagnóstico por imagem pode ser feito por radiografia simples de crânio (raio X), tomografia computadorizada de crânio (TCC) e ressonância magnética (RM). O raio X do crânio demonstra os vários graus de alargamento e destruição da sela túrcica (figura 3). A TCC com contraste demonstra a lesão em região selar (figura 4). No entanto, o principal exame de imagem é a RM. Nos cortes de RM pesados em T2 e nos cortes pesados em T1 sem contraste, a adeno-hipófise é isointensa em relação ao parênquima cerebral. A neuro-hipófise nos cortes pesados em T1 sem contraste é hiperintensa em relação ao parênquima cerebral¹¹ (figura 5A e B).

O tratamento dos tumores de hipófise se baseia no tratamento clínico e cirúrgico^{7,8}. Outras modalidades de tratamento são radioterapia e radiocirurgia^{1,3}. O tratamento cirúrgico é o de escolha em grandes tumores ou nos adenomas secretores de GH, ACTH e TSH. O tratamento clínico é inicialmente proposto para os prolactinomas⁷. A droga de escolha são os agonistas dopaminérgicos¹⁴. A bromocriptina é a principal droga utilizada. Algumas complicações com a droga são hipersensibilidade, doença isquêmica do coração e doença vascular periférica. Outras drogas são cabergolina e pergolida. Os análogos da somatostatina (octreotide) podem ajudar no tratamento dos doentes com adenomas secretores de GH¹³. Alguns autores também utilizam a bromocriptina nesses casos. Como suplemento para pacientes com hipotireoidismo, é utilizada a levotiroxina¹².

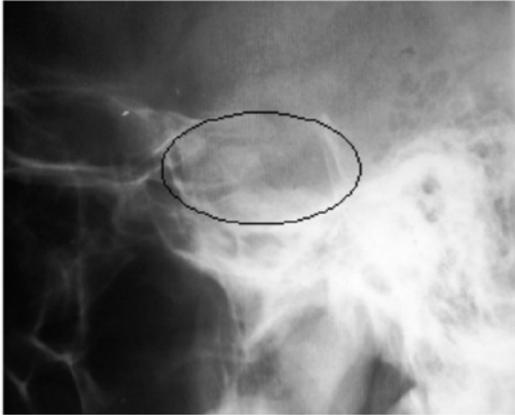


Figura 3 – Raio X de sela túrcica em perfil demonstrando alargamento da sela túrcica.

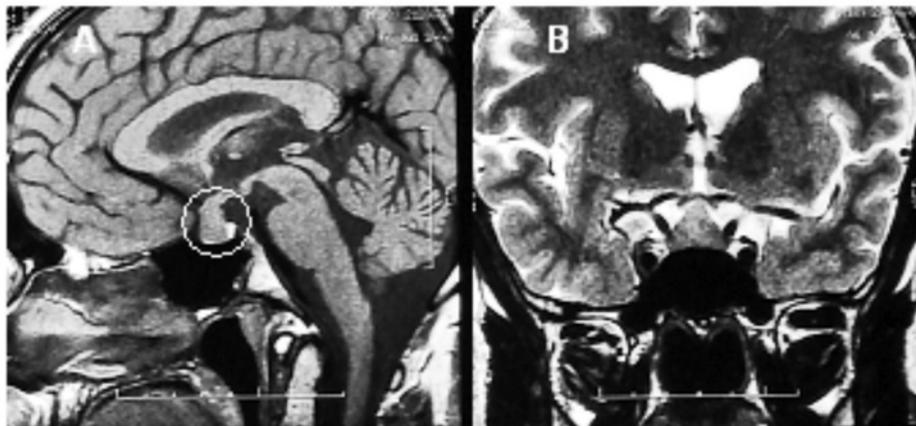


Figura 4 – Corte axial de tomografia computadorizada demonstrando alargamento e destruição da sela túrcica em paciente com tumor produtor de hormônio do crescimento.

A via cirúrgica de escolha para o tratamento dos adenomas de hipófise é a transesfenoidal. Alguns tumores grandes com compressão importante das vias ópticas são operados por via subfrontal. Na presente casuística, a principal via de acesso cirúrgico foi a transesfenoidal sublabial, em 113 pacientes. Apenas três pacientes necessitaram reabordagem do tumor por craniotomia e sete pacientes foram submetidos à craniotomia sem tentativa transesfenoidal. Como conduta do Serviço, todos os doentes são submetidos a uma primeira tentativa por via sublabial e posterior avaliação da ressecção tumoral. Caso haja necessidade de reabordagem, a via supratentorial é de escolha. Na via supratentorial, o acesso utilizado foi o pterional silviano. As principais complicações no pós-operatório foram diabetes insípido e fistula líquórica. Houve quatro óbitos no pós-operatório, dois casos por fistula líquórica e meningite e dois casos por distúrbios hormonais (adenomas secretores de ACTH).

Conclusão

Na nossa experiência, baseada em 120 pacientes com adenomas hipofisários, concluímos que esses adenomas acometem com maior frequência o sexo feminino, com média etária de 40 anos, tendo como queixa principal mais frequente a perda visual. A maioria dos pacientes apresentou-se no grau IV da classificação de Hardy. O principal tipo histológico é o prolactinoma. A via transesfenoidal sublabial foi suficiente para a maioria dos tumores.



Figuras 5A e B – O corte sagital de ressonância magnética pesado em T1 demonstra a isointensidade da adeno-hipófise e a hiperintensidade da neuro-hipófise em relação ao parênquima. O corte coronal de ressonância magnética pesado em T2 demonstra a isointensidade da hipófise.

Referências

1. ALAMEDA C, LUCAS T, PINEDA E, BRITO M, URIA JG, MAGALLON R, ESTRADA J, BARCELO B: Experience in management of 51 non-functioning pituitary adenomas: indications for post-operative radiotherapy. *J Endocrinol Invest* 28:18-22, 2005.
2. BIOUSSE V, NEWMAN NJ, OYESIKU NM: Precipitating factors in pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:542-5, 2001.
3. COLIN P, JOVENIN N, DELEMER B, CARON J, GRULET H, HECART AC, LUKAS C, BAZIN A, BERNARD MH, SCHERPEREEL B, PERUZZI P, NAKIB I, REDON C, ROUSSEAU P: Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:333-41, 2005.
4. CONOMY JP, FERGUSON JH, BRODKEY JS, MITSUMOTO H: Spontaneous infarction in pituitary tumors: neurologic and therapeutic aspects. *Neurology* 25:580-7, 1975.
5. DAWSON BH, KOTHANDARAM P: Acute massive infarction of pituitary adenomas. A study of five patients. *J Neurosurg* 37: 275-9, 1972.
6. FREDAPU, POST KD: Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:81-117, 1999.
7. GHARIB H, FREY HM, LAWS ER JR, RANDALL RV, SCHEITHAUER BW: Coexistent primary empty sella syndrome and hyperprolactinemia. Report of 11 cases. *Arch Intern Med* 143:1383-6, 1983.
8. GNANALINGHAM KK, BHATTACHARJEE S, PENNINGTON R, NG J, MENDOZA N: The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:415-9, 2005.
9. GREENBERG HS, CHANDLER WF, ENSMINGER WD: Radiosensitization with carotid intra-arterial bromodeoxyuridine +/- 5-fluorouracil biomodulation for malignant gliomas. *Neurology* 44:1715-20, 1994.
10. HARDY J: Transsphenoidal hypophysectomy. *J Neurosurg* 34:582-94, 1971.
11. JOHNSON DE, WOODRUFF WW, ALLEN IS, CERA PJ, FUNKHOUSER GR, COLEMAN LL: MR imaging of the sellar and juxtaseilar regions. *Radiographics* 11:727-58, 1991.
12. LEVY A, LIGHTMAN SL: Diagnosis and management of pituitary tumours. *Br Med J* 308:1087-91, 1994.
13. MELMED S: Acromegaly. *N Engl J Med* 322:966-77, 1990.
14. MOLITCH ME: Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 312:1364-70, 1985.
15. OLDFIELD EH, DOPPMAN JL, NIEMAN LK, CHROUSOS GP, MILLER DL, KATZ DA, CUTLER GB JR, LORIAUX DL: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 325:897-905, 1991.
16. ORTH DN: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 332:791-803, 1995.
17. SEMPLE P L, WEBB M K, DE VILLIERS CJ: Pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 56: 65-73, 2005.
18. TALKAD AV, KATTAH JC, XU MY, ORTH EH, CHANG JY: Prolactinoma presenting as painful postganglionic Horner syndrome. *Neurology* 62:1440-1, 2004.

Original recebido em dezembro de 2006

Aceito para publicação em setembro de 2007

Endereço para correspondência

*Emílio Afonso França Fontoura
Conjunto Hospitalar do Mandaqui
Gerência de Clínica Cirúrgica
Rua Voluntários da Pátria, 4.301
02402-400 – São Paulo, SP
E-mail: egmond-santos@bol.com.br*