

**Andrea Glezer**  
**Catarina Brasil d'Alva**  
**Marcello Delano Bronstein**  
**José Gilberto H. Vieira**

*Disciplina de Endocrinologia,  
Hospital das Clínicas da Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo (FMUSP) e Disciplina de  
Endocrinologia da Universidade  
Federal de São Paulo (UNIFESP) e  
Laboratório Fleury, São Paulo*

*Recebido em 14/12/00  
Revisado em 31/01/01  
Aceito em 23/02/01*

RESUMO

O objetivo dessa apresentação é discutir as dificuldades na avaliação de valores elevados de prolactina (PRL) e as razões pelas quais uma interpretação errônea do resultado desse hormônio pode confundir o diagnóstico de pacientes com imagem selar sugestiva ou conclusiva de processo expansivo. Adicionalmente, serão discutidas as condutas que devem ser adotadas nos casos de incidentaloma hipofisário. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:190-198)

**Unitermos:** Incidentaloma hipofisário; Tumor de hipófise; Prolactina; Macroprolactina

APRESENTAÇÃO DO CASO

Dra. Andrea Glezer (Médica Residente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC/FMUSP)

**M**ULHER DE 32 ANOS, COM QUEIXA de infertilidade. Apresentava ciclos menstruais regulares, libido normal e negava galactorréia. A avaliação laboratorial rotineira revelou função tireoidiana normal, progesterona normal para a fase lútea e surpreendeu uma dosagem elevada de prolactina (126 ng/mL; VN: <15 ng/mL). Não havia relato do uso de drogas que pudessem ser responsabilizadas pela hiperprolactinemia.

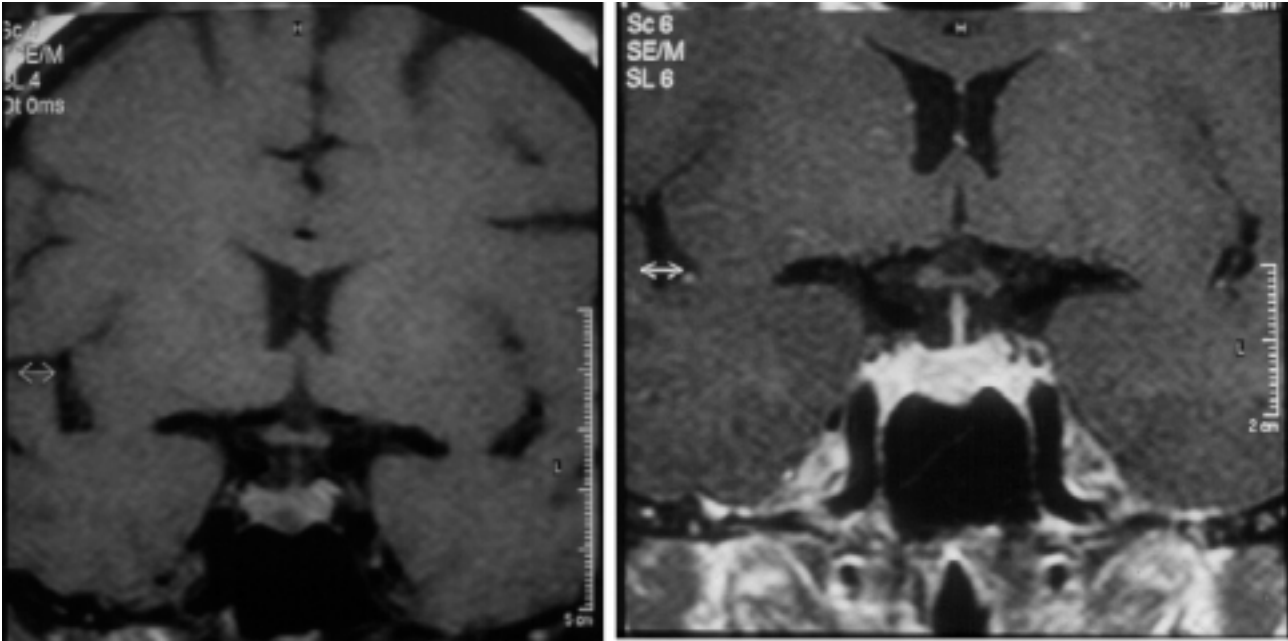
A ressonância magnética (RM) de hipófise mostrou imagem sugestiva de microadenoma (figura 1). Chamamos a atenção para o fato de que um “ancoramento” assimétrico do septo do seio esfenoidal, como o existente neste caso, pode ser causa do abaulamento inferior e sugerir a presença de tumor hipofisário.

Diante desta situação - paciente sem clínica de hiperprolactinemia, mas com imagem compatível com microadenoma hipofisário -, deve-se questionar a bioatividade da prolactina e proceder à pesquisa de macroprolactinemia.

Utilizando-se a técnica de precipitação por polietilenoglicol (PEG), constatou-se uma recuperação de 11,9% da prolactina, o que demonstra, grosseiramente, que apenas 15 ng/mL dos 126 ng/mL de prolactina dosada correspondem à prolactina biologicamente ativa (monomérica). O restante deve-se à macroprolactinemia, confirmada pela técnica de cromatografia, a ser mostrada e analisada a seguir.

*Edição: Maria Adelaide Albergaria Pereira*

*Local e Data da Reunião: Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 20/07/2000*



**Figura 1.** RM de hipófise: T1 com e sem contraste: quiasma livre, haste centrada e pequena zona de hipossinal na região correspondente ao centro do assoalho, com discreto abaulamento inferior que se continua com imagem correspondente à mucosa de um septo assimétrico.

Prof. Dr. José Gilberto H. Vieira (Pesquisador da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP e do Setor de Endocrinologia do Laboratório Fleury)

A prolactina circula sob várias formas, sendo a principal delas o monômero de 23 kDa, uma molécula linear muito parecida com o GH. As formas monoméricas podem ser glicosiladas e correspondem a 30 a 40% da prolactina circulante. Em relação ao tamanho da molécula, o perfil de eluição em coluna de gel de filtração (figura 2) demonstra que a prolactina circula em três formas: (A) monomérica (pico III), que representa a molécula de 23 kDa, acima citada; (B) dimérica (pico II), conhecida como "big prolactina"; e (C) formas de alto peso molecular (pico I), moléculas de 150 a 170 kDa, também conhecidas como "big-big-prolactina". A presença de formas de alto peso molecular tem sido relacionada, ao longo desses últimos 20 anos, a casos semelhantes a este descrito, de pacientes assintomáticos com níveis elevados de prolactina.

Além das condições clássicas, como os tumores hipofisários, as principais causas de hiperprolactinemia são: (1) uso de drogas que estimulam a liberação de prolactina; (2) gravidez; (3) hipotireoidismo; (4) estresse; e (5) macroprolactinemia, que é considerada, do ponto de vista estatístico, uma causa bastante significativa.

#### Quais as causas da macroprolactinemia?

Alguns estudos demonstraram que a prolactina apresenta alto peso molecular por estar ligada a uma proteína

carregadora que, provavelmente, é um anticorpo anti-prolactina. Em alguns casos, foi constatada a presença desses anticorpos endógenos, mas, na maioria dos pacientes, sua detecção foi negativa. Aparentemente, as imunoglobulinas funcionam como proteínas carregadoras de baixa afinidade, já que a prolactina se liga a essas moléculas de maneira não específica, ou seja, pela região não idiotípica. Para a identificação bioquímica da macroprolactina, submete-se o soro suspeito a processos que precipitam as imunoglobulinas, como o tratamento com PEG. Após centrifugação, que precipita a prolactina ligada à imunoglobulina, é feita a análise da prolactina na sobrenadante. O encontro de valores baixos significa que a maior parte da prolactina foi precipitada pelo PEG, permitindo concluir que a macroprolactina representa a maior parte da prolactina circulante. Esse novo valor de prolactina é comparado ao inicial - obtido antes do soro ser submetido ao tratamento com o agente precipitante -, e determina-se a porcentagem de recuperação do hormônio. Como exemplo, se a recuperação for de 100%, não existe macroprolactina e se for de 10%, apenas essa porcentagem inicialmente dosada é de prolactina, sendo o restante de macroprolactina.

Outra possibilidade para explicar a existência de macroprolactina é que ela represente agregados de prolactina. Isto é pouco provável, pois o tratamento do soro em condições dissociantes resulta em uma molécula de prolactina para cada molécula de macroprolactina.

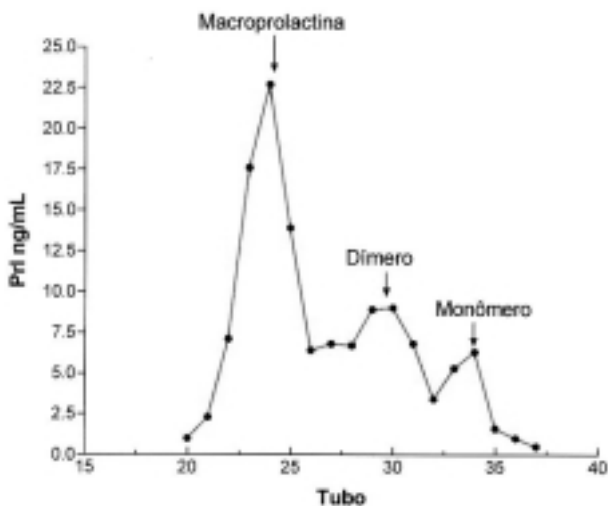


Figura 2: Formas de Prolactina em coluna de gel de filtração.

### Como é feita a triagem para a detecção da macroprolactinemia?

Na rotina do Laboratório Fleury, submete-se todo soro no qual se detecta valores de prolactina  $>29$  ng/mL ao tratamento com solução aquosa de PEG a 25%. A confirmação, nos casos duvidosos ou de interesse especial, é feita com cromatografia em coluna de gel filtração, com resinas como Sephacril S-200 ou Superdex 200, sendo as amostras recolhidas, analisadas quanto ao seu conteúdo de prolactina.

Publicamos, recentemente, os resultados obtidos em 171 pacientes cujos soros foram submetidos à triagem com PEG e à cromatografia de gel filtração (1). A comparação da porcentagem de recuperação pós-precipitação com a área sob a curva de eluição obtida com a cromatografia permitiu estabelecermos limites de definição quanto às formas predominantes. Assim, se a porcentagem de recuperação é inferior a 30% do total, podemos definir que existe predominância de formas de alto peso molecular; se a recuperação for superior a 65%, podemos definir como predominância de formas monoméricas. Nos casos em que a recuperação situa-se entre 30 e 65%, é necessária a realização de cromatografia para melhor caracterização das formas moleculares presentes.

Cabe salientar que o predomínio de formas de alto peso molecular não implica, necessariamente, em níveis normais de formas monoméricas, ou seja, o paciente pode ter hiperprolactinemia devido tanto ao aumento da macroprolactina como da prolactina monomérica.

Outro aspecto de interesse é o fato de que o reconhecimento das formas de alto peso molecular varia de acordo com o método utilizado para a quantificação

de prolactina. Assim, alguns ensaios reconhecem melhor do que outros as formas de alto peso molecular, resultando em valores diferentes de prolactina, que não podem ser comparáveis. Este fenômeno parece depender dos anticorpos empregados no ensaio. Por outro lado, o reconhecimento das formas monoméricas é sempre equivalente, e os resultados da prolactina são semelhantes, independente do ensaio utilizado.

Quanto à frequência do fenômeno, encontramos – com base em 55.000 dosagens de rotina –, valores de prolactina  $>29$  ng/mL em 6,5% dos casos. Estes foram submetidos à triagem por precipitação com PEG tendo sido detectados valores de recuperação inferiores a 30% em 34% dos soros estudados, ou seja, cerca de 1/3 dos casos de hiperprolactinemia correspondem a macroprolactina. Nossa casuística seguramente apresenta um viés significativo, desde que muitos casos são encaminhados por suspeita da presença do fenômeno. Dados de casuísticas internacionais variam entre 15% e 25%, números que devem retratar com maior fidedignidade a condição encontrada em populações não selecionadas. De qualquer maneira, é uma porcentagem significativa, tornando a pesquisa do fenômeno da macroprolactina uma obrigação dos laboratórios que efetuam esta dosagem.

Temos, também, procurado correlacionar o resultado da pesquisa para macroprolactina e os achados obtidos em exames de imagem da região hipofisária. Num levantamento de 90 pacientes que tinham níveis de prolactina  $>50$  ng/mL e que foram submetidos a estudo de imagem independente do resultado da pesquisa de macroprolactina, observamos que o exame de imagem foi normal em 65 (72%), revelou microadenoma em 19 (21%) e macroadenoma em 6 (7%) pacientes. A pesquisa de macroprolactinemia foi positiva em 40 (44%) casos, quatro dos quais apresentavam exame de imagem sugestivo de microadenoma. Considerando a existência de incidentalomas hipofisários e mesmo um certo viés dos radiologistas em sugerir alguma anormalidade em pacientes com níveis elevados de prolactina, o achado de macroprolactina é um forte indício de que a hiperprolactinemia é benigna e que exames adicionais apenas são justificáveis se o quadro clínico assim o exigir.

### Dra. Andrea Glezer

O caso apresentado exemplifica a presença de dupla armadilha diagnóstica. A primeira é a hiperprolactinemia, que motivou a realização de estudo de imagem. A segunda é o encontro de um provável microadenoma hipofisário em uma paciente assintomática, mas com hiperprolactinemia decorrente da

presença de macroprolactinemia. O encontro de um tumor hipofisário, pesquisado devido à falsa hiperprolactinemia, poderia corresponder a um artefato, pela presença do septo esfenoidal assimétrico, ou a um microadenoma não funcionante. De qualquer forma, há uma clara dissociação entre a clínica da paciente e os achados laboratoriais e de imagem, caracterizando um incidentaloma hipofisário.

O termo "incidentaloma" foi cunhado por Reinke e cols (2) na década de 90 e se refere a imagem compatível com tumor hipofisário detectada, acidentalmente, por tomografia computadorizada (TC) ou RM da região selar. Existe discordância quanto a utilização deste termo: para uns, incidentaloma de hipófise é qualquer alteração anatômica encontrada acidentalmente em exame de imagem, seja ele cisto, tumor ou anomalia do desenvolvimento; para outros, é uma imagem encontrada acidentalmente, mas sugestiva de adenoma hipofisário. Adicionalmente, Molitch (3) define incidentaloma de hipófise como o achado acidental de adenoma hipofisário em paciente assintomático ou não, desde que o diagnóstico seja feito por intercorrência não diretamente ligada ao tumor, como trauma de crânio ou cefaléia que levem à realização da TC ou RM. Para Aron (4), incidentaloma de hipófise é todo achado acidental de imagem, em paciente assintomático, que sugira um adenoma, seja ele funcionante ou não.

O tema tem adquirido importância cada vez maior, à medida que os métodos de diagnóstico, assim como os métodos de imagem, tornam-se cada vez mais acessíveis e sensíveis, aumentando-se o diagnóstico de lesões em pessoas normais (falso-positivos) e em fase subclínica. Desta forma, deve-se identificar as imagens que necessitem de intervenção, separando-as daquelas para as quais seja suficiente a adoção de uma conduta expectante.

Com base em dados relativos de prevalência de incidentalomas hipofisários (extraídos da compilação de diversas séries entre 1934 e 1994, com um total de 12.411 glândulas estudadas), verifica-se que a frequência de microadenomas em autópsias não selecionadas varia de 1,5 a 26,7% (média de 11,3%). Vale assinalar que apenas três desses casos corresponderam a "macroincidentalomas". A positividade de prolactina na imunohistoquímica variou de 23 a 66% nas séries que utilizaram este recurso diagnóstico. Verifica-se, assim, alta prevalência de microincidentalomas hipofisários e a raridade dos macroincidentalomas em autópsias não selecionadas. As possíveis explicações são: (1) maior probabilidade de diagnóstico dos macroincidentalomas ao longo da

vida, pelo seu próprio efeito de massa; (2) os tumores grandes são, realmente, mais raros; e (3) os microincidentalomas tem crescimento lento, um comportamento mais benigno e, raramente, tornam-se macroadenomas ao longo da vida do indivíduo.

#### Qual a frequência de incidentalomas nos exames de imagem?

Existem três séries na literatura que utilizaram TC para estimar a frequência de microincidentalomas na população geral e a frequência variou de 3,7% a 20%, sendo maior (em torno de 10%) quando se realiza a RM (3,5). Hall e cols (6) demonstraram que a frequência de incidentalomas varia de acordo com o número de neurorradiologistas que laudam esses exames. Esses autores avaliaram o laudo de três radiologistas que viram, de forma independente, as mesmas 100 imagens de RM realizadas em indivíduos normais e verificaram: (1) considerando a opinião de três neurorradiologistas, apenas em 2 casos (2%) houve concordância diagnóstica; (2) considerando a opinião de dois neurorradiologistas houve concordância em 10 casos (10%); e (3) considerando a opinião de apenas um neurorradiologista, o diagnóstico de microadenoma foi feito em 34 casos (34%). Assim, o achado de incidentaloma de hipófise depende da interpretação de quem examina a imagem. A frequência de macroincidentalomas é muito menor (0,2%) em uma das séries (7).

Existem algumas armadilhas de imagem que interferem e dificultam o diagnóstico de tumor hipofisário. Cerca de 13% das pessoas normais podem apresentar desvio de haste (4). Além disso, a presença de um septo assimétrico pode sugerir o diagnóstico de microadenoma, como ocorreu no caso clínico apresentado. A presença de artefatos, como *clips* e próteses podem dificultar a interpretação do exame. Imagens sugestivas de tumor devem ser diferenciadas de aumento global da hipófise, que pode ocorrer em situações fisiológicas, como puberdade e gestação, esta última podendo, também, apresentar aumento de sinal da glândula na RM. Alguns autores acreditam que o aumento global da hipófise que ocorre na puberdade pode permanecer até a idade de adulto jovem, e a altura da glândula pode chegar a 9mm em mulheres normais (8,9). Situações psiquiátricas, como a depressão endógena, podem causar aumento global da hipófise, podendo haver duplicação de seu volume; isto, provavelmente, decorre da estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (10).

São consideradas lesões na RM imagens de hipo ou hipersinal, maiores que 3mm em seu maior

diâmetro. A possibilidade dessa lesão ser um tumor aumenta se houver desvio de haste e desnivelamento do assoalho. Na TC, consideramos lesões, imagens com hipo ou hiperatenuação maiores que 3mm. Os falsos positivos ocorrem mais freqüentemente em lesões menores que 10mm.

São poucos os trabalhos que correlacionam o achado no RM com aquele encontrado no exame anátomo-patológico. Hall (6) agrupou RM de 100 indivíduos normais com RM de 57 pacientes com doença de Cushing, com diagnóstico confirmado pelo achado anátomo-patológico. Encontrou uma freqüência de microincidentalomas de 10% nos normais e uma porcentagem de falso-positivo de 11% nos pacientes com doença de Cushing, ou seja, 6 dos 57 pacientes com adenoma de hipófise produtor de ACTH, apresentavam uma localização do tumor na RM que não correspondia à verdadeira posição do tumor no intra-operatório. Por isso, alguns grupos advogam a realização de cateterismo de seio petroso inferior em todos os pacientes com doença de Cushing, pela possibilidade da RM apresentar resultado falso-positivo.

A maior parte das massas intra-selares são adenomas hipofisários. Entretanto, como as patologias que entram no diagnóstico diferencial podem ter um curso evolutivo bastante diverso, devemos lembrar diferentes possibilidades: tumores de células germinativas, tumores de resquícios embrionários (craniofaringioma), granulomas, gliomas, lesões infecciosas, lesões inflamatórias, aneurismas, metástases, etc.

#### **Quais as armadilhas laboratoriais que podem confundir o diagnóstico de tumor hipofisário?**

Além da presença de macroprolactinemia, já discutida previamente, a freqüência de exames falso-positivos é grande, podendo ser maior do que a dos verdadeiro-positivos e isto adquire importância considerável quando tratamos de doenças pouco freqüentes, como é o caso dos tumores de hipófise. Ao analisarmos um teste laboratorial devemos estar atentos para sua sensibilidade e especificidade e ao seus valores preditivos positivo e negativo, estes dois últimos altamente dependentes da prevalência da doença. Nos casos de prolactinomas, se utilizarmos um nível de corte para o diagnóstico de 200 ng/mL, a especificidade aumenta, porém a sensibilidade diminui; como 45% dos pacientes apresentam uma dosagem de prolactina menor do que 200 ng/ml, cerca de metade dos casos não seria diagnosticada. Conhecendo a prevalência de prolactinoma, que é da ordem de 130 em 100.000 pacientes com tumor de hipófise, 10 vezes maior do que na população geral, e utilizando-se um teste com

sensibilidade de 100% e especificidade de 97,5%, deveríamos aplicar este teste em 769 pacientes com incidentaloma de hipófise para encontrarmos um paciente com prolactinoma e 2,5% de falso-positivos, ou seja, 19 falso-positivos para um paciente com prolactinoma. A situação se agrava ainda mais no caso da acromegalia e da doença de Cushing, entidades mórbidas com prevalência ainda menor. Deveríamos aplicar esse teste, hipotético, em 6.061 pacientes com incidentalomas de hipófise para encontrarmos um paciente com acromegalia e 151 falso-positivos; em 8.333 pacientes com incidentaloma de hipófise para diagnosticarmos um paciente com doença de Cushing e 208 falso-positivos. Portanto, o encontro de falso-positivos é muito maior do que de verdadeiro-positivos, utilizando-se esse teste hipotético, cuja acurácia é muito melhor do que aquela dos testes utilizados na prática clínica (4). A acurácia destes testes pode ser ainda menor em pacientes assintomáticos, como é o caso dos pacientes com incidentaloma.

**Dra. Catarina Brasil d'Alva (Médica Residente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC/FMUSP)**

Com o objetivo de estabelecer a história natural dessa lesão, alguns autores estudaram prospectivamente indivíduos portadores de incidentaloma hipofisário diagnosticado por TC ou RM realizada para avaliação de queixas não relacionadas (cefaléia crônica inespecífica, trauma craniano e sinusopatia, entre outras).

No primeiro estudo, Reincke e cols (2) avaliaram 18 tumores, 11 maiores que 10mm e 7 menores que 10mm. Dos 11 macroincidentalomas, 4 tiveram indicação cirúrgica logo na avaliação inicial: 3 devido à compressão quiasmática com ou sem defeito campimétrico e um por acromegalia clinicamente silenciosa. O anátomo-patológico evidenciou 3 adenomas (imunohistoquímica positiva para GH/FSH e LH/FSH e TSH) e um cordoma. Entre os 14 tumores restantes (7 macro e 7 microadenomas), apenas 3 cresceram (2 macro e 1 micro), em períodos de 19, 20 e 96 meses, sem provocar alterações oftalmológicas ou disfunção hipofisária, exceto em um caso no qual o paciente desenvolveu hipogonadismo. Todos os pacientes, inclusive esses três últimos que recusaram cirurgia, permaneceram estáveis durante período médio de acompanhamento de 2,5 anos.

Donovan e cols (11) estudaram 16 macro e 15 microincidentalomas; no período de seguimento de 6,4 anos, 4 macroincidentalomas cresceram, mas em apenas um paciente o crescimento ocasionou manifestação clínica (alteração campimétrica). Esse foi o único

submetido à cirurgia e o exame histopatológico evidenciou um craniofaringioma. Um quinto paciente com macroincidentaloma apresentou quadro de apoplexia, sem seqüelas definitivas, após heparinização para procedimento cardiológico. Todos os outros pacientes permaneceram estáveis.

Feldkamp e cols (12) acompanharam 50 pacientes, 31 com micro e 19 com macroincidentalomas, por um período de 2,7 anos. Desses, 6 cresceram: 5 macro e apenas um microadenoma, mas nenhum teve alteração de campo visual.

Em todos os trabalhos citados, os microincidentalomas que cresceram não atingiram diâmetro maior do que 10mm no período de seguimento e, portanto, não se tornaram macroadenomas.

Os autores concluem que o incidentaloma hipofisário é condição relativamente benigna, com pequena tendência ao crescimento, principalmente em se tratando de microincidentalomas. Observamos que nesses três trabalhos existe uma freqüência alta de macrotumores, o que é um dado bastante diferente dos achados de necropsia. Entretanto, a prevalência dos macroadenomas não pode ser avaliada através desses estudos, pois representam apenas casuísticas de centros de referência. Entretanto, a ausência de macroincidentalomas em dados de necropsia sugere, como já relatado, que esses tumores, provavelmente, se tornam clinicamente manifestos durante a vida do indivíduo.

Essas evidências indicam que uma opção cirúrgica imediata talvez não seja a melhor conduta, sendo mais apropriado fazer apenas acompanhamento clínico dos pacientes.

#### **Como poderia ser feito esse seguimento?**

Molitch, em 1995 (13), propôs rastreamento de hipersecreção hormonal em todos os pacientes com incidentalomas (macro e micro), já que existem relatos de adenomas corticotróficos e somatotróficos silenciosos. O tratamento cirúrgico ou clínico estaria indicado se fosse identificado algum tipo de hiperprodução hormonal. Caso contrário, os microincidentalomas deveriam, simplesmente, ser acompanhados clinicamente e com imagem periódica. Para os macroincidentalomas não secretores esse autor recomenda a avaliação de hipopituitarismo e defeitos visuais, além da realização de exames periódicos de imagem. Havendo evidência de hipopituitarismo deve-se estabelecer tratamento de reposição hormonal e havendo alterações da campimetria ou crescimento tumoral o tratamento cirúrgico deve ser considerado.

King e cols (14), baseados em prevalência de doenças hipofisárias, desenvolveram 4 modelos de

seguimento para microincidentalomas com o objetivo de calcular custo e eficácia de cada abordagem, através de métodos de análise matemática. Eficácia se refere à habilidade de identificar, com acurácia, os possíveis distúrbios associados ao microincidentaloma, possibilitando intervenção terapêutica apropriada. As quatro abordagens comparadas foram: (1) conduta expectante; (2) dosagem de PRL; (3) avaliação hormonal mais ampla com dosagens de PRL, IGF1 e supressão com 1mg de dexametasona; e (4) RM após 6 e 12 meses. Concluem que a estratégia de melhor custo-benefício seria a segunda, a determinação de PRL.

Fundamentado nesse estudo e, portanto, com uma visão clínica e epidemiológica, Aron (4) publicou suas sugestões para o manejo de incidentalomas. Embora interrogue a necessidade de se determinar prolactina em uma mulher com ciclos menstruais regulares, Aron recomenda que, nos casos de microincidentalomas seja feita apenas a dosagem de PRL, já que o prolactinoma é o adenoma hipofisário mais freqüente. Segundo ele, uma avaliação hormonal mais ampla não se justifica devido à baixa prevalência de outras endocrinopatias. Nos casos de macroincidentalomas, sugere rastreamento hormonal para detecção de hipopituitarismo, campimetria visual e acompanhamento do tumor com exames periódicos de RM, caso não haja indicação cirúrgica.

Em paralelo à recomendação de Aron, foi publicado o resultado de um questionário (15) aplicado a 222 endocrinologistas americanos e 282 ingleses, não ligados particularmente às patologias hipotálamo-hipofisárias. Eles foram questionados quanto à conduta a ser tomada em duas situações hipotéticas: 1<sup>a</sup>.) mulher de 25 anos com microadenoma de 5mm, sem sintomas e, 2<sup>a</sup>.) homem de 49 anos com macroadenoma de 15mm, sem sintomas. Havia uma lista de exames hormonais para avaliar cada setor hipofisário, além de exames de imagem e campimetria visual. Os profissionais marcavam os testes que consideravam essenciais para a avaliação dos pacientes. O resultado foi uma média de 7 exames solicitados para o caso do microincidentaloma e de 11 exames para o macroincidentaloma. Portanto, concluiu-se que os médicos, de modo geral, não têm uma atitude conservadora e expectante, mas sim, mais investigadora do que os estudos demonstram ser necessário. Na prática clínica, o que se observa é que a grande maioria dos endocrinologistas julga necessária a avaliação de hipersecreção hormonal.

Como discutido previamente, a incidência de adenomas secretores na população portadora de incidentaloma hipofisário é baixa (0,5%) e a especi-

ficidade dos testes endócrinos disponíveis não atinge 100%, gerando número considerável de diagnósticos falso-positivos, como a presença de macroprolactinemia. Isso pode implicar em investigação, custo e tratamento desnecessários em mãos pouco experientes.

Outra questão a ser considerada é o diagnóstico de hipersecreção hormonal em um indivíduo clinicamente assintomático. O significado dessa condição quanto a morbidade e mortalidade não é conhecido, de forma que os benefícios do tratamento na fase pré-clínica não estão bem estabelecidos. Por outro lado, não é possível assegurar ausência de risco.

Observamos, portanto, que massa hipofisária descoberta acidentalmente, constitui um espectro em que um dos extremos é representado pela ausência de manifestações clínicas e laboratoriais e o outro, por doença clinicamente manifesta. Entre estes extremos existe uma zona cinzenta onde estão os pacientes sem clínica, mas com alguma expressão laboratorial patológica.

Diante da escassez de evidências, consideramos difícil generalizar uma conduta em incidentaloma hipofisário. Além disso, é preciso salientar que não se trata de uma entidade mórbida bem definida, mas de um achado que pode corresponder a muitas doenças com evoluções clínicas diversas. Adicionalmente, devem ser consideradas condições como anticoagulação, hipertensão arterial sistêmica, DM, nas quais o risco de apoplexia é aumentado e situações como desejo de gravidez em mulher com massa hipofisária, visto que adenomas - principalmente os macroadenomas -, tendem a crescer durante a gestação.

Parece-nos claro, que a abordagem deve ser individualizada para cada caso, estando na dependência da experiência do médico, da existência de sintomatologia clínica que direcione para patologias específicas e do perfil psicológico e grau de compreensão do paciente diante desse diagnóstico.

Podemos concluir, baseados nas evidências expostas anteriormente, que nos casos de microincidentalomas assintomáticos pode-se optar, apenas, por acompanhamento clínico periódico não sendo necessários exames periódicos de imagem e a realização de dosagens hormonais. Apenas quando houver indicação clínica, do tipo desenvolvimento de amenorréia/galactorréia ou sinais de hipercortisolismo ou de acromegalia, devem ser feitas determinações de prolactina, cortisol urinário, GH/IGF1. Nos casos de macroincidentalomas, recomendamos a pesquisa de hipopituitarismo, avaliação campimétrica e exames de imagem periódicos.

## DISCUSSÃO ABERTA

**Prof. Dr. Geraldo Medeiros-Neto (Professor Associado da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP)**

A prolactina glicosilada tem meia vida alterada, à semelhança do TSH glicosilado?

**Prof. Dr. José Gilberto H. Vieira**

Sim, a meia vida da prolactina glicosilada é maior. Entretanto, estudos sobre a porcentagem de glicosilação da prolactina em pacientes com níveis desse hormônio no limite superior não demonstraram alteração significativa.

**Prof. Dr. Geraldo Medeiros-Neto**

Conforme apresentado, a avaliação imunohistoquímica dos incidentalomas descobertos em estudos de necropsia demonstra expressão para prolactina em porcentagem alta dos casos (40% a 60%). Isto justificaria a introdução de agonistas dopaminérgicos em pacientes portadores de tumor hipofisário com prolactina normal, no sentido de prevenir crescimento tumoral?

**Prof. Dr. Marcello Delano Bronstein (Professor Livre Docente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC/FMUSP)**

Embora a imunoexpressão positiva para algum hormônio em casos de tumor não funcionante possa sugerir a possibilidade de eventual evolução para um estado de funcionalidade do tumor, isso em geral não acontece. Sabemos que boa parte dos adenomas, chamados de não secretores, imunoexpressam gonadotrofinas ou expressam o RNA mensageiro desses hormônios, mas, raramente, tem expressão laboratorial ou clínica de hipersecreção hormonal. De qualquer forma, todo paciente com incidentaloma hipofisário deve ser acompanhado no sentido da detecção de qualquer anormalidade clínica. Eu não recomendaria o tratamento de incidentalomas com agonistas dopaminérgicos.

**Prof. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça (Professora Livre Docente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC/FMUSP)**

O que encontraríamos, caso fizéssemos a pesquisa de macroprolactina com valores normais ou discretamente elevados desse hormônio, já que essa pesquisa é feita apenas com níveis de prolactina acima de 29ng/mL. Em segundo lugar, foi utilizada a porcentagem de macroprolactina para dar o valor real da prolactina. Os estudos de cromatografia confirmam esse valor obtido pelo cálculo? Em terceiro lugar, gostaria

de saber se os agonistas dopaminérgicos modificam os níveis de macroprolactina?

Com relação à sugestão anterior de não se realizar avaliação funcional hipofisária nos incidentomas, sou contrária; acho importante que o endocrinologista solicite esta avaliação em todos os incidentomas, porque poderíamos detectar funcionalidade, clinicamente silenciosa. Considero que uma avaliação dos níveis basais dos hormônios hipofisários e de suas glândulas alvo seja de benefício no acompanhamento dos pacientes.

**Prof. Dr. José Gilberto H. Vieira**

O problema de se optar por níveis maiores do que 29ng/mL para se pesquisar macroprolactina é puramente burocrático. A única limitação é a sensibilidade do ensaio pós-cromatografia porque quando fazemos cromatografia em coluna, com o objetivo de discriminar os 3 tamanhos da molécula, a amostra é diluída aproximadamente 10 vezes. Portanto, se a PRL estiver abaixo de 20ng/mL, o seu valor máximo será de 2ng/mL. Apesar de utilizarmos um ensaio muito sensível, começamos a ter uma margem de erro razoável com esses valores baixos. Teoricamente, é possível saber se um paciente com níveis de prolactina maiores do que 20ng/mL tem macroprolactinemia, considerando essas limitações já citadas. A correlação entre a porcentagem de recuperação e a área sob a curva obtida na cromatografia é bastante boa e creio que podemos fornecer um resultado baseado apenas na precipitação, desde que o método esteja bem estudado quanto a isso. Em vários casos tratados com agonistas dopaminérgicos observamos que os níveis de macroprolactinemia caem, como era de se esperar se o fenômeno dependesse da presença de uma proteína carregadora. Do ponto de vista dinâmico, ela apenas demora mais tempo para cair, mas a queda sempre ocorre. Sem entrar no mérito do tratamento, observamos sem dúvida uma resposta positiva.

Gostaria de perguntar sobre o papel da dosagem da subunidade  $\alpha$  em incidentomas?

**Prof. Dr. Marcello Delano Bronstein**

A subunidade  $\alpha$  é um marcador de adenoma hipofisário, mas o seu papel no seguimento dos tumores não está bem definido. Em outras palavras, ele pode ser utilizado como indicador bioquímico de um tumor, assim como o GH e IGF1 são marcadores bioquímicos de somatotrofomas. Não acredito que a detecção da subunidade  $\alpha$  em paciente com incidentaloma deva mudar a conduta clínica a ser adotada, já que esse composto não é um marcador de agressividade do tumor.

Por outro lado, acredito que a detecção de mutações em genes supressores de tumor ou de outros marcadores moleculares de oncogênese, normalmente envolvidos no desenvolvimento dos tumores hipofisários, possa indicar maior risco e, portanto, ditar um acompanhamento mais rigoroso do incidentaloma.

Com relação à colocação anterior, eu considero que se o paciente portador de microincidentaloma for absolutamente assintomático, ele não deve ser avaliado laboratorialmente embora, para isso, tenhamos que controlar a nossa ansiedade. Como visto, a ocorrência de macroprolactina é considerável e se a prolactina for solicitada em toda paciente com incidentaloma, sem galactorréia e com ciclos menstruais regulares, há uma boa chance de se detectar prolactina elevada. Nesses casos, deve-se excluir macroprolactina pela realização de outro exame laboratorial, aumentando o custo da avaliação. Por outro lado, não existem dados na literatura que comprovem o benefício do diagnóstico de síndrome de Cushing ou acromegalia, numa fase pré-clínica. Considero que, apenas os pacientes com microincidentaloma e algum dado clínico sugestivo de hipersecreção hormonal é que devam ser avaliados laboratorialmente. Se o paciente tiver um macroadenoma ele deve ser avaliado quanto a função hipofisária, com o objetivo de se detectar hipopituitarismo subclínico, bem como quanto aos efeitos de massa sobre o sistema nervoso.

**Dra. Maria Adelaide Albergaria Pereira (Médica Assistente Doutora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC/FMUSP)**

Foi mencionado que pacientes com depressão podem ter aumento do volume hipofisário. A depressão endógena apresenta avaliação laboratorial muito semelhante à doença de Cushing e se, além disso, a imagem hipofisária for positiva, o diagnóstico diferencial se torna ainda mais complicado. Qual a porcentagem de dados radiológicos positivos nos quadros depressivos?

**Dra. Andrea Glezer**

Não sei. Apenas conheço uma referência quanto ao aumento da hipófise em pacientes deprimidos, num artigo de 1991 publicado no JCEM (10), no qual foram estudados 19 pacientes deprimidos que demonstraram aumento, de até duas vezes, do volume hipofisário.

**Dra. Catarina Brasil d'Alva**

Gostaria de reafirmar que não se deve solicitar a investigação laboratorial em pacientes absolutamente assintomáticos com microincidentalomas, porque isso implicaria em um custo muito alto da investigação com benefício duvidoso.



Dra. Nina Rosa Musolino (Médica Assistente Doutora do Serviço de Neurocirurgia Funcional do HC/FMUSP) Posso resumir a opinião do grupo de Neuroendocrinologia quanto à conduta em casos de incidentaloma hipofisário da seguinte forma: nos macroadenomas a investigação laboratorial é essencial, principalmente no sentido de se detectar hipofunção hipofisária. Nos casos de microincidentalomas clinicamente assintomáticos, isto não precisa ser feito. Mesmo considerando que a gravidez possa representar um risco de crescimento tumoral, sabemos que isso não ocorre nos microprolactinomas e, principalmente, naqueles não funcionantes. Portanto, o médico tem que controlar sua eventual ansiedade e dar segurança ao paciente portador de microincidentaloma de que ele tem um tumor benigno e estável, na grande maioria dos casos.

**Prof. Dr. Walter Bloise (Professor Livre Docente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC/FMUSP)**

Gostaria de ponderar que um macroadenoma deve ter sido um microadenoma em algum momento de sua evolução. Portanto, como o médico pode ter segurança de que um microadenoma não apresentará crescimento? Acredito que se deva recomendar o controle radiológico dos microadenomas, pelo menos nos primeiros anos de seguimento, até que se tenha certeza da estabilidade do tumor.

**Prof. Dr. Marcello Delano Bronstein**

Em medicina não existem verdades absolutas. Entretanto, as evidências contrárias a avaliações radiológicas periódicas de microadenomas, muito bem colocadas anteriormente, são retiradas de estudos de metanálise; sabemos que a imensa maioria dos microincidentalomas não evoluem ou evoluem muito pouco, do ponto de vista de tamanho. As afirmações feitas de que não se deve avaliar laboratorialmente um microadenoma assintomático, e de que não se deve fazer acompanhamento radiológico desses casos, a menos que haja uma indicação clínica, são baseadas em análise de custo-benefício. Se a preocupação do médico e do paciente sobrepuser essa conduta expectante, então se procede à avaliação que trouxer maior tranquilidade para ambos.

**Dra. Nina Rosa Musolino**

Reafirmo que a avaliação da imagem hipofisária depende muito da experiência do radiologista. Chamo a atenção para a informação de que quando três radiologistas diferentes examinam a RM de pessoas normais vamos, tem-se um laudo de anormalidade em 34% dos casos. Portanto, fariamos uma avaliação laboratorial absolutamente desnecessária, em grande número de indivíduos normais.

## REFERÊNCIAS

1. Vieira JGH, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RMB. Extensive experience and validation of polyethylene Glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 1998;44:1758-9.
2. Reincke M, Allolio B, Saegen W, Menzel J, Winkelmann W. The incidentaloma of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA* 1990;263:2772-6.
3. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:725-40.
4. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:205-21.
5. Chediak RM, Aron DC. Incidentalomas? A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:233-53.
6. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers. Occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994;120:817-20.
7. Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, Romeo JH, Aron DC. Incidental pituitary macroadenoma: a population based study. *Am J Med Sci* 1997;314:287-91.
8. Swartz JD, Russel KB, Basile BA, Donnel PCO, Popky GL. High resolution computed tomographic appearance of the intrasellar contents in women of childbearing age. *Radiology* 1983;147:115-7.
9. Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, Wood JB. Size, shape and appearance of the normal female pituitary gland. *AJR* 1984;143:377-81.
10. Krishnan RRR, Doraiswamy PM, Iurie SN, Figiel GS, Husain MM, Boyko OB, et al. Pituitary size in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:256-9.
11. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med* 1995;155:181-3.
12. Feldkamp J, Santen R, Harms E, et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas – results of a prospective study. *Clin Endocrinol* 1999;51:109-13.
13. Molitch ME. Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3-6.
14. King JT, Justice A, Aron DC. Management of incidental pituitary macroadenomas: A cost-effectiveness analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3625-32.
15. Howlett TA, Como J, Aron DC. Management of pituitary incidentalomas. A survey of British and American endocrinologists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:223-30.

### Endereço para correspondência:

*Maria Adelaide Albergaria Pereira*  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – PAMB,  
8º andar – Bloco 3  
05403-000 São Paulo, SP  
Tel: (011) 3069-6293 / FAX: (011) 3088-6964  
e.mail: slmnendoc@hcnet.usp.br