

APOPLEXIA PITUITÁRIA SEGUIDA DE REMISSÃO ENDÓCRINA

RELATO DE DOIS CASOS

MARCELO MIRANDA*, LUCIANA BARROS*, MIRTA KNOPFELMACHER**, ELIANA C. AUGUSTO*,
ANGELO JACOMOSSJ*, ARTHUR CUKIERT***, LUIS R. SALGADO****, MARCIA NERY*****,
JAYME GOLDMAN*****, BERNARDO LIBERMAN*****

RESUMO - A apoplexia pituitária é evento raro e a ocorrência de remissão endócrina em pacientes portadores de tumores secretores é ainda mais incomum. O presente estudo relata os casos de dois pacientes portadores de macroadenomas (um com doença de Cushing e outro com acromegalia) nos quais houve remissão endócrina após apoplexia tumoral. A primeira paciente era portadora de doença de Cushing e teve episódio ictal espontâneo de cefaléia e vômitos, após o qual iniciou remissão endócrina. Como houvesse persistência de imagem de macroadenoma à ressonância magnética, a paciente foi submetida a cirurgia transesfenoidal, sendo encontrado apenas cisto hemorrágico hipertensivo, sem sinais de tumor. O segundo paciente apresentava acromegalia e enquanto realizava um teste de LHRH teve evento agudo de cefaléia e vômitos, sem perda visual e instalação de diabetes insipidus. A tomografia computadorizada de sela túrcica mostrou sinais de sangue. Como não houve quadro visual agudo, o paciente foi seguido com exames de imagens seriadas, que demonstraram o desaparecimento completo da lesão e o aparecimento de sela vazia. A avaliação endócrina mostrou remissão da acromegalia. Tendo em vista a tendência à recidiva já documentada na literatura, esses pacientes devem continuar em seguimento a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Cushing, adenoma pituitário, apoplexia.

Pituitary apoplexy followed by endocrine remission: report of two cases

ABSTRACT - Pituitary apoplexy is rare and endocrine remission in patients with apoplectic secreting pituitary adenomas is even rarer. This study reports on two patients with pituitary macroadenomas (one with Cushing's disease and the other with acromegaly) in whom endocrine remission occurred after apoplexy. The first patient had Cushing's disease and had an ictus of headache and vomiting after which she started a progressive remission of hypercortisolism. A post-apoplexy MRI disclosed persistence of a sellar and supra-sellar mass. She was submitted to transesphenoidal surgery. An hypertensive hemorrhagic cyst was found with no tumor. The second patient had acromegaly. While performing a LHRH-stimulation test he had an ictus of headache, vomiting, no visual loss and appearance of diabetes insipidus. A CT scan disclosed an intrasellar hematoma. Despite the size of the tumor and since there was no visual impairment, this patient was followed up without surgery. Imaging follow-up showed a progressive shrinkage and disappearance of the mass, which was corroborated by endocrine remission. A high rate of recurrence is reported in such patients in the literature. Both patients are being currently followed-up on a long-term basis.

KEY WORDS: Cushing's disease, pituitary adenoma, apoplexy.

Departamentos de Endocrinologia e Neurocirurgia do Hospital Brigadeiro e Unidade Hipotálamo-Hipófise da Disciplina de Endocrinologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) São Paulo - SP: *Médico Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital Brigadeiro; **Assistente-Doutor da Disciplina de Endocrinologia do HCFMUSP; ***Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Brigadeiro; ****Assistente Doutor da Disciplina de Endocrinologia do HC/FMUSP e Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital Brigadeiro; *****Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital Brigadeiro; *****Chefe Unidade Hipotálamo-Hipófise da Disciplina de Endocrinologia do HC/FMUSP e Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Brigadeiro. Aceite: 23-abril-1998.

Dr. Arthur Cukiert - Rua Nova York 744/131 - 04560-001 São Paulo SP - Brasil.

Apoplexia pituitária aguda intra-adenomatosa é expressão que envolve alterações hemorrágicas ou necróticas dentro de adenoma pituitário pré-existente^{1,2}. O evento inclui expansão com graus variados de necrose e hemorragia. A prevalência de infarto hemorrágico sintomático em tumores pituitários varia de 6-10% dos casos nas grandes séries estudadas. A apoplexia pituitária é comumente um evento subclínico e frequentemente é diagnosticada no intra-operatório ou na análise histopatológica subsequente^{2,3}. Ela é rara em crianças⁴. Apoplexia tumoral ocorre mais frequentemente em adenomas não secretores^{2,5,6}, sendo bastante rara em adenomas produtores de ACTH (2% na série de WAKAI e cols.⁶). A fisiopatologia da apoplexia pituitária pode envolver a compressão de artérias trabeculares pelo diafragma selar com isquemia primária e posterior necrose tumoral⁷. Isto porém, não é aplicável a todos os casos, principalmente nos microadenomas e adenomas intra-selares. A etiologia do evento é multifatorial, mas alguns fatores precipitantes têm sido documentados como: gravidez, desordens hemorrágicas, uso de anticoagulantes, infecções do trato respiratório superior, diabetes mellitus, trauma craniano, aneurisma cerebral, radioterapia de tumor pituitário, terapêutica com bromocriptina, uso de estrógenos, angiografia carotídea, punção lombar, pneumoencefalografia e testes endócrinos de estímulo^{2,8,9}.

No presente estudo, descrevemos os casos de dois pacientes com macroadenomas hipofisários, nos quais ocorreu apoplexia seguida de remissão endócrina.

RELATO DOS CASOS

Caso 1. PP, do sexo feminino, 23 anos, passou a apresentar hipertensão arterial acompanhada de acne facial, estrias de coloração violácea em região de coxas, mamas e braços e aumento de pelos e peso há 1 ano e 4 meses da internação, enquanto encontrava-se no oitavo mês de sua segunda gestação. Realizou parto normal, amamentando até o terceiro mês, tendo após este período piora clínica: ganho progressivo de peso, aumento de pelos e estrias. Ao exame, apresentava-se normotensa. Possuía fossas supraclaviculares preenchidas, gibosidade, acne facial, hirsutismo acentuado e infecção micótica na região do quadril à esquerda. As estrias eram de coloração violácea e estavam presentes na parte inferior do abdome, das coxas, das mamas e dos membros superiores.

O cortisol urinário estava aumentado nas amostras de urina de 24 horas em três ocasiões distintas. Havia ausência do ritmo de cortisol e de sua depressão após 2 mg de dexametasona. No teste de depressão com 8 mg de dexametasona houve queda significativa nos níveis de cortisol. Ocorreu liberação significativa (> 50%) de cortisol e ACTH após a administração de DDAVP em condições basais e após a administração de 2mg de dexametasona. As tomografias computadorizadas (TC) do tórax e abdomen eram normais. A ressonância magnética (RM) da hipófise evidenciava adenoma hipofisário basal, bilateral, de maiores dimensões à esquerda, deslocando a glândula superiormente (Fig 1).

Cerca de um ano após o diagnóstico, apresentou episódio de cefaléia holocraniana intensa, associado a fotofobia e vômitos. Neste período foi realizada TC da sela túrcica, evidenciando tumor hipofisário, porém sem sinais de sangramento. Desde então, começou a apresentar sinais de remissão clínica da doença de Cushing.

A paciente foi internada em nosso Serviço para re-investigação dois meses após este episódio. Possuía RM que sugeria persistência de massa intra- e supra-selar. Foi então submetida a cirurgia por via transesfenoidal. Observou-se, no intra-operatório, hipófise em grumos, de aspecto amarelado, aderidos ao diafragma selar, sugerindo sangramento prévio. Não havia restos tumorais visíveis. A topografia do adenoma era totalmente preenchida por cisto com líquido hemático. A hipótese diagnóstica foi de apoplexia hipofisária.

A paciente persistiu em remissão clínico-laboratorial da doença, sem deficiência em outros setores hipofisários por 18 meses.

Caso 2. MSL, do sexo masculino, 27 anos, foi internado com quadro clínico e laboratorial de acromegalia (GH= 536 ng/ml ; IGF-1= 1271 ng/ml e RM mostrando macroadema hipofisário). Apresentou cefaléia intensa e vômitos durante a realização de teste de LHRH. A TC do encéfalo realizada na ocasião demonstrava sinais da presença de hemorragia intratumoral. Não houve déficit visual, nem de acometimento de outros nervos cranianos. Foi tratado clinicamente com dexametazona 16 mg/dia, por 5 dias, com remissão da sintomatologia. Apresentou diabetes insipidus facilmente controlado com DDAVP, 20 µg / dia. Evoluiu do ponto de vista de imagem e endocrinológico com padrão de remissão. As RMs de controle mostraram involução completa da extensa massa



Fig 1. Corte coronal de RM em T1 com contraste, mostrando a presença de massa selar com pequena expansão supra-selar no Paciente 1. Não há compressão do quiasma óptico.

tumoral, dando origem a uma sela parcialmente vazia, podendo-se visualizar a glândula residual (Fig 2). Dois meses após a apoplexia, seu GH era 3,8 ng/ml e o IGF-1 578 ng/ml. Seis meses após a apoplexia, o GH era 1,4 ng/ml e a IGF-1 1016 ng/ml. Persiste em remissão, após 20 meses de seguimento, com níveis de GH de 2,4 ng/ml, suprimindo para 1,8 ng/ml durante teste de tolerância à glicose oral e IGF-1 de 415 ng/ml. Ocorreu recuperação total do diabetes insipidus mantendo diureses em torno de 1,5 litros em 24 horas após suspensão do DDAVP. Apresenta deficiência nos setores corticotrófico e gonadotrófico, necessitando de reposição de testosterona e glicocorticóide. A função tireoideana está preservada com níveis normais de T4, T4 livre e TSH.

DISCUSSÃO

Os fatores que influenciam o quadro clínico na apoplexia pituitária são o tamanho do tumor, montante da hemorragia, o grau de edema e o envolvimento de estruturas paraselares². Os sintomas podem variar de ausentes até quadros catastróficos com risco de vida iminente. O quadro clínico pode envolver cefaléia bilateral, náuseas e vômitos, alterações do campo visual, diminuição do nível de consciência e sintomas secundários ao envolvimento de nervos cranianos (o III nervo é o mais frequentemente envolvido)^{3,5,10}. Foi descrita apresentação clínica atípica, cujo sintoma principal era oftalmoplegia, porém sem a presença de sintomas clássicos, o que pode confundir e retardar o diagnóstico.

Disfunção pituitária anterior ou posterior permanente ou transitória também pode ocorrer, dependendo do grau de destruição tecidual. A deficiência de gonadotrofinas é a mais comum, seguida de deficiência de ACTH e TSH, podendo ocorrer também secreção anormal de prolactina. A ocorrência de diabetes insipidus permanente é muito rara^{5,10}.

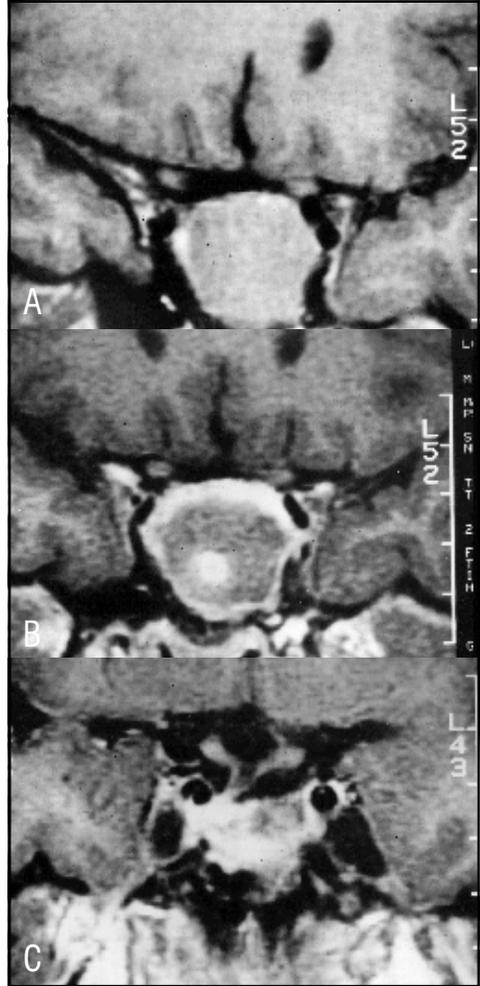


Fig 2. Cortes coronários de RM em T1 sem contraste, mostrando a evolução imagenológica da apoplexia no Paciente 2. A: Imagem pré-apoplexia, mostrando grande massa infra-selar, selar e supra-selar. Não há compressão do quiasma. B: Três dias após a apoplexia, observa-se hematoma peritumoral e áreas necróticas em seu interior. C: Seis meses após ocorreu reabsorção de toda a massa tumoral, visibilizando-se a sela parcialmente vazia. A haste e a glândula residual são agora visibilizados.

O diagnóstico envolve a análise dos sintomas clínicos (nem sempre presentes) e realização de TC da sela túrcica, que permite a detecção de hemorragias no período agudo do evento apoplético (até 4 dias após o episódio). Mesmo assim, a tomografia não demonstra o sangramento em cerca de 40% dos casos de apoplexia (como ocorreu no Caso 1). A RM, porém, é o melhor método para o diagnóstico nos períodos subagudo (4 a 30 dias após a apoplexia) e crônico (após 30 dias).

O tratamento da apoplexia hipofisária pode ser conservador (Paciente 2) ou cirúrgico (Paciente 1), dependendo da apresentação e evolução do quadro^{11,12}. As principais indicações do tratamento cirúrgico são a diminuição do nível de consciência e/ou alterações visuais importantes. Estes pacientes devem ser submetidos à cirurgia transfenoidal para decompressão das estruturas selares e supra-selares, o que permite rápida recuperação dos sintomas diencefálicos e dos sinais de compressão quiasmática^{2,5,10}. Tratamento conservador pode ser adotado quando o episódio apoplético tem curso menos grave, particularmente quando não há acometimento visual importante. Nessa situação, deve-se introduzir corticoterapia e reposição hormonal para possíveis disfunções hipofisárias. Quando a apoplexia não é acompanhada de sintomas ou achados radiológicos, ela pode ser descoberta intraoperatoriamente como hemorragia liquefeita (como ocorreu no Caso 1) ou necrose, representando característica favorável pois facilita a remoção do adenoma que tem consistência amolecida nesta situação^{13,14}. Sela vazia pode ocorrer após o evento apoplético, como consequência de infarto maciço com autólise do adenoma, ocorrendo aracnoidocele em casos de diafragma selar pouco ou não competente. Nessas circunstâncias podem ocorrer graus variados de hipopituitarismo, como ocorreu no Caso 2.

Na doença de Cushing, o fenômeno apoplético é bastante raro, o que é explicado pelas pequenas dimensões dos tumores envolvidos. Asis e Oldfield¹⁵ descreveram dois pacientes com doença de Cushing e microadenomas nos quais ocorreu apoplexia e remissão endócrina. Ambos os pacientes entraram em remissão, porém com recidiva da doença após 1 e 2 anos, respectivamente, do evento apoplético. No Caso 1 aqui descrito, a paciente possuía doença de Cushing por macroadenoma hipofisário, o qual sofreu apoplexia, seguida de remissão. Essa remissão provavelmente representa efeito progressivo a partir do evento apoplético ocorrido 2 meses antes da cirurgia já que não houve ressecção cirúrgica de massa tumoral, mas somente do resíduo necrótico liquefeito. Tendo em vista o conhecido risco de recidiva descrito nesses casos, estes pacientes deverão ser seguidos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Masago A, Yeda Y, Kana H. Pituitary apoplexy after pituitary function test: a report of two cases and review of literature. *Surg Neurol* 1995;43:158-164.
2. Mohr G, Hardy J. Hemorrhage, necrosis and apoplexy in pituitary adenomas. *Surg Neurol* 1992;34:181-189.
3. Mohanty S, Tandon PN, Banerji AK, Prakash B. Hemorrhage into pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:987-991.
4. Sugita S, Hirohata M, Tokutomi Y, Yamashita M. A case of pituitary apoplexy in a child. *Surg Neurol* 1995;43:154-157.
5. Macganam C, Macedo CL, Kayath MJ, Nogueira RG. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2190-2197.
6. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *J Neurosurg* 1981;55:187-193.
7. Rovit RL, Fein JM. Pituitary apoplexy: a review and reappraisal. *J Neurosurg* 1972;37:280-288.
8. Chanson P, Schaison G. Pituitary apoplexy caused by GnRH-agonist treatment revealing gonadotrophic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:591-594.
9. Okuda O, Umezawa H, Mayaoka N. Pituitary apoplexy caused by endocrine stimulation tests: a case report. *Surg Neurol* 1994;42:19-22.
10. Berthelot J L, Ray A. Apoplexie hypophysaire. *Presse Med* 1995;24:501-503.
11. Cesaris N L, Mas S C, Garcia J D. Apoplejia hipofisaria en los tumores hipofisarios. *Rev Clin Esp* 1993;193:487-490.
12. Thompson D, Powell N, Foster O. Atypical presentation of vascular events in pituitary tumors: non-apoplectic pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1441-1442.
13. Tsubata A, Yoshimasa S, Otawa Y. Masked Cushing's disease in an aged man associated with intraventricular hemorrhage and tuberculous peritonitis. *Jpn J Med* 1990;30:233-237.
14. Wicks IP, Calligeras D, Adson W. Cushing's disease presenting with avascular necrosis of the femoral necks and complicated by pituitary apoplexy. *Ann Rheum Dis* 1987;46:783-786.
15. Asis LBM, Oldfield EH. Pituitary tumor hemorrhage in Cushing disease. *Ann Intern Med* 1995;122:189-190.