

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS NÃO SECRETANTES

Estudo de 36 casos

Oswaldo Inácio de Tella Jr¹, Marco Antonio Herculano²,
Rosana Delcello³, Paulo Henrique Aguiar⁴

RESUMO - Apresentamos nossa experiência com 36 casos de adenomas hipofisários não secretantes. Estes adenomas foram divididos em não reativos e inativos de acordo com a imuno-histoquímica. Manifestaram-se por sintomas visuais, principalmente hemianopsia bitemporal; são macroadenomas, não havendo predomínio de adenomas circunscritos ou invasivos nos dois grupos. O tratamento é cirúrgico geralmente por via transeptoefenoidal, com ressecção total ao redor de 40% dos casos e com melhora visual próxima aos 90% dos casos.

PALAVRAS-CHAVE: adenomas, não reativos, inativos, transeptoefenoidal.

Nonfunctional pituitary adenomas: evaluation of 36 patients with surgical treatment

ABSTRACT - We present our experience with 36 cases of nonfunctional pituitary adenomas. These tumors were divided into non reactive and inactive in agreement with the immunohistochemical study. They present with visual symptoms, mainly bitemporal hemianopsia; they were macroadenomas, either invasive or non invasive, in both groups. The treatment is surgical using the transsphenoidal approach. Total resection was possible in about 40% of the cases. Visual improvement occurred in 90% of the patients.

KEY WORDS: adenomas, non reactive, inactive, transsphenoidal.

Adenomas não secretantes da hipófise são aqueles que não apresentam evidência clínica e bioquímica de hiperfunção hipofisária e por isso são também chamados adenomas não reativos (*null cells*). Representam 25% dos tumores hipofisários e tendem a crescer por expansão sendo pouco invasivos¹. O diafragma selar é a área de menor resistência e, portanto, estes tumores tendem a crescer para cima; são geralmente macroadenomas. Os pacientes referem cefaléia, alterações visuais e, às vezes, alterações endócrinas. O achado mais frequente é a hemianopsia bitemporal que se inicia por quadrantoanopsia temporal superior, seguida de diminuição da acuidade visual². Do ponto de vista endócrino, por compressão do parênquima hipofisário, ocorre hipopituitarismo. O eixo gonadotrófico é o primeiro atingido, seguido da parte da tireóide e diminuição da reserva de GH. Existe aumento de prolactina por compressão da haste hipofisária³. Pequeno grupo destes tumores é o dos oncocitomas, cujas células apre-

sentam grande número de mitocôndrias e parecem originar-se da região da parte intermédia⁴. Do ponto de vista anatomopatológico⁵ estes tumores são cromóforos no estudo pela hematoxilina e eosina mas, em relação à imuno-histoquímica, a maioria dos adenomas não funcionantes sintetiza pequenas quantidades de hormônios glicoproteicos como o TSH, FSH, LH e subunidade alfa. A reatividade também pode ser positiva para o ACTH, GH e PRL. Devido a esta positividade *in vitro*, Wilson⁶ introduziu o termo de adenomas pituitários inativos.

O diagnóstico por imagem é feito principalmente pela tomografia computadorizada (TC), ou pelo exame de ressonância magnética (RM) da região da sela turca. O tratamento é cirúrgico, não havendo opção de tratamento clínico.

O propósito deste estudo é analisar a apresentação clínica, tratamento cirúrgico e prognóstico em 36 casos de doentes com de adenomas hipofisários não secretantes.

Disciplina de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo SP, Brasil: ¹Professor Adjunto Livre Docente da Disciplina de Neurocirurgia da UNIFESP; ²Professor Assistente da Disciplina de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina de Jundiaí; ³Professora Assistente da Disciplina de Anatomia Patológica da UNIFESP; ⁴Professor Assistente de Neurocirurgia da Universidade de São Paulo.

Recebido 12 Março 2001, recebido na forma final 5 Setembro 2001. Aceito 24 Setembro 2001.

Dr. Oswaldo Inácio de Tella Jr. - Disciplina de Neurocirurgia, UNIFESP - Rua Napoleão de Barros 626 - 04024-002 São Paulo SP - Brasil. FAX: 011 5573 6920. E-mail: detella.ncir@epm.br

MÉTODOS

Foram estudados 38 pacientes operados no Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, Hospital São Paulo e Hospital Samaritano, no período de 1990 a 2000. Do ponto de vista clínico, foram analisados idade, sexo, alteração de campo visual, acuidade visual, exame de fundo de olho e alterações endócrinas. A avaliação endócrina foi realizada pelo endocrinologista que nos encaminhou o paciente.

Todos os pacientes foram submetidos a TC e ou RM da região da sela turca e classificados de acordo com a escala de Hardy-Vezina⁷ e Wilson⁶ que adotamos¹¹.

Os pacientes foram operados pela via transeptoefenoidal, no início por incisão sublabial e, a partir de 1997, por via transnasal com auxílio de endoscopia. O acesso transcraniano foi órbito-pterional ou subfrontal. O resultado foi considerado satisfatório quando o paciente apresentou melhora visual no pós-operatório imediato.

Para o estudo imuno-histoquímico utilizamos o método da avidina-biotina-peroxidase⁸, sendo pesquisados os seguintes hormônios: PRL, GH, ACTH, TSH, LH, FHS e sub-unidade alfa, nos cortes de parafina de quatro micras. Como controle positivo foram usadas adenohipófises de cadáveres.

Para análise de nossos resultados os pacientes foram divididos em dois grupos: não reativos, 18 casos e inativos, 18 casos.

RESULTADOS

Em nosso estudo não houve predomínio quanto ao sexo nos adenomas não reativos e prevalência do sexo masculino (15:3), nos inativos. Em relação a faixa etária, 83,3% dos pacientes com adenomas não reativos tinham mais que 41 anos. Em relação aos adenomas inativos, 66,5% apresentaram-se na quarta e quinta década de vida (Tabelas 1 e 2).

Em relação às alterações visuais, a hemianopsia bitemporal foi a mais frequente, seguida de quadrantoanopsia para os dois grupos de adenomas. Ao exame de fundoscopia a atrofia primária de papila foi verificada em 13% dos pacientes com adenomas não reativos (Tabela 3).

Do ponto de vista radiológico os achados estão descritos nas Tabelas 4 e 5, e em relação aos adenomas não reativos 61% foram circunscritos e 39% invasivos, com predomínio dos estádios B e C. Para os inativos a distribuição do grau de Hardy-Vezina foi igual para invasivos e não invasivos, com predomínio do estádio B.

A abordagem cirúrgica transeptoefenoidal foi usada em 69,4%, a transcraniana em 16,8% e a as-

Tabela 1. Distribuição da casuística de acordo com a faixa etária.

Faixa etária (anos)	Adenoma	
	Não reativos	Inativos
11 – 20	1	2
21 – 30	-	-
31 – 40	2	5
41 – 50	7	7
51 – 60	4	3
61 – 70	2	1
71 – 80	2	
Total	18	18

Tabela 2. Distribuição da casuística de acordo com o sexo.

Sexo	Adenoma	
	Não reativos	Inativos
Masculino	9	15
Feminino	9	3
Total	18	18

Tabela 3. Distribuição da casuística de acordo com a alteração visual.

Alteração visual	Adenoma	
	Não reativos	Inativos
Diminuição de acuidade unilateral	2	1
Amaurose unilateral	2	
Hemianopsia bitemporal	8	14
Quadranto-anopsia	6	3
Total	18	18

Tabela 4. Distribuição da casuística de acordo com o Grau de Hardy-Vezina.

Grau de Hardy	Adenoma	
	Não reativos	Inativos
1	1	-
2	10	9
3	-	2
4	7	7
Total	18	18

Tabela 5. Distribuição da casuística de acordo com o estadio (Wilson).

Estádio	Adenoma	
	Não reativos	Inativos
0	-	-
A	1	-
B	7	10
C	7	5
D	2	3
E	1	-
Total	18	18

Tabela 6. Distribuição da casuística de acordo com a abordagem cirúrgica.

Abordagem cirúrgica	Adenoma	
	Não reativos	Inativos
Transcraniana	2	4
Transepto-esfenoidal	14	11
Ambas	2	3
Total	18	18

Tabela 7. Distribuição da casuística de acordo com a ressecção cirúrgica.

Abordagem cirúrgica	Adenoma	
	Não reativos	Inativos
Total	8	6
Subtotal	2	5
Parcial	8	7
Total	18	18

sociação de ambas em 13,8% dos casos. A ressecção foi considerada total em 14 (38,8%), subtotal em 7 (19,4 %) e parcial em 15 (41,2 %) (Tabelas 6 e 7).

As complicações cirúrgicas, analisando-se os dois grupos, foram: *diabetes insipidus*, presente em quatro casos, fistula líquórica em dois pacientes (um com meningite), pan-hipopituitarismo em um e óbito em um, por provável lesão hipotalâmica.

A melhora visual foi observada em 94,4% dos pacientes, mesmo que a ressecção tenha sido subtotal ou parcial.

DISCUSSÃO

Adenomas hipofisários não secretantes incluem os que não secretam hormônios (null cells), oncocitomas, adenomas gonadotróficos e adenomas secretante de ACTH, GH ou TSH silenciosos⁶. Os adenomas não secretantes não reativos representaram 18 pacientes de nossa série, acometendo ambos os sexos, sendo circunscritos ou invasivos com predomínio dos estádios B e C e o diagnóstico feito principalmente a partir da quinta década, com exceção de apenas 3 casos. Outros 18 pacientes foram também considerados como portadores de adenomas não secretan-

tes, mas, devido à positividade pelo estudo imuno-histoquímico, foram chamados adenomas não secretantes inativos, com achados radiológicos bastante semelhantes ao outro grupo.

A manifestação clínica foi principalmente visual com padrões em que predominaram hemianopsia bitemporal e, as vezes com sinais de hipogonadismo. Tais achados comprovam os descritos por Landeiro².

Os adenomas não secretantes são geralmente acidófilos ou cromóforos, predominantemente não oncóticos; os oncóticos predominam em idade mais avançada e se caracterizam pela presença excessiva de mitocôndrias no citoplasma. O exame imuno-histoquímico revela ausência quase total de produção hormonal e à microscopia eletrônica são esparsamente granulados⁴. Ebersold et al.⁹, analisando série de 100 pacientes, encontraram perda visual como o sintoma mais comum, seguido de hipofunção endócrina. Comtois et al.¹⁰ reviram 126 pacientes tratados num período de 25 anos e descrevem predomínio no sexo masculino, com idade média ao redor de 50 anos e cefaléia frequente acometendo 56% dos casos. As alterações de campo visual estiveram presentes em 74% dos casos, sendo a hemianopsia bitemporal a mais frequente; redução da acuidade visual foi relatada em 54%, amaurose unilateral estando presente em 12,6% dos pacientes. Apoplexia ocorreu em 15 casos que se apresentaram, principalmente, com acometimento do nervo oculomotor. Do ponto de vista endócrino, hipogonadismo, insuficiência da supra-renal e hipotireoidismo foram encontrados em 75, 36 e 18% dos casos, respectivamente, com moderado aumento da prolactina em 67%.

Landeiro², estudando 49 pacientes portadores de macroadenomas não secretantes num período de 11 anos, descreve ressecção total em 27 casos. Nos 22 restantes, apenas dois necessitaram de reoperação, sendo que os demais foram seguidos por TC ou RM, sem mostrar crescimento tumoral. Salienta o fato de não ter indicado radioterapia. A melhora da acuidade visual foi de 83,9% e do campo visual, 86,7%. O quadro endocrinológico ficou estável, sendo necessária a correção do hipogonadismo, hipotireoidismo e insuficiência da supra-renal já presentes no pré-operatório. Nossa análise apenas difere pelo fato que os adenomas não secretantes foram agrupados de acordo com o resultado imuno-histoquímico.

Nossos achados coincidem com os da literatura, salientando-se o fato do resultado cirúrgico ser extremamente satisfatório nos casos em que o paciente não apresentava atrofia de papila no olho acometido. A reposição hormonal foi necessária, corri-

ndo-se o hipogonadismo com injeções mensais de andrógeno, acrescentado de doses basais de hormônio tireoideano e prednisona, habitualmente 7,5 mg/dia.

No ato cirúrgico o tecido tumoral costuma ser friável, o que possibilita fácil descompressão do quiasma óptico por via transeptoefenoidal, com melhora visual ocorrendo em 75 a 80% dos casos⁹, sendo fibroso em apenas 5% dos casos. Segundo Landeiro², era comum indicar radioterapia no pós-operatório destes macroadenomas, mas com a facilidade do acompanhamento por exames radiológicos, é tendência de aguardarmos a evolução antes de preconizarmos tal conduta. Em nossos pacientes a melhora visual pode ser observada já no pós operatório imediato.

Em retrospecto, um dos caso deveria ter sido abordado em dois tempos, iniciando-se pelo acesso transeptoefenoidal para drenagem da parte cística tumoral, dando tempo para compensar a microcirculação para o hipotálamo e quiasma óptico e então prosseguirmos com extirpação do tumor por via transcraniana.

CONCLUSÃO

Os adenomas não secretantes podem ser agrupados em não reativos e inativos. Manifestam-se por quadro visual e o resultado cirúrgico é bastante satisfatório (ao redor de 90%), com melhora da visão já observada no pós operatório imediato.

REFERÊNCIAS

1. Pernicone PJ, Scheithauer BW. Invasive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. In Lloyd RV (ed). Surgical pathology of the pituitary gland. Philadelphia: Saunders, 1993:121-136.
2. Landeiro JA. Macroadenomas não funcionantes da hipófise: microcirurgia transesfenoidal e resultados. Tese, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1994.
3. Newman CB, Kleinberg DL. Acromegaly: how do you define cure? In Wilkins R (ed). Contemporary diagnosis and management of pituitary adenomas. Baltimore, AANS Publications Committee, 1994:47-52.
4. Chao JC, Reyes CV, Chinoy M, Hines III. Null cell adenoma of the pituitary gland. South Med J 1991;84:1239-1242.
5. Delcello R. Adenomas hipofisários: aspectos histopatológicos e imuno-histoquímicos. Tese, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1994.
6. Wilson CB. Role of surgery in the management of pituitary tumors. In Rosenblum ML (ed). Neurosurgery clinics of North America. Philadelphia: Saunders, 1990:139-160.
7. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasms. In Thompson RA Green JR (eds). Advances in neurology. New York: Raven Press, 1976:261-274.
8. Hsu DW, Raine J, Fanger H. A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. Am J Clin Pathol 1981;75:734-738.
9. Ebersold MG, Quast LM, Laws ER, Scheithauer B, Randal RV. Long-term result in transsphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenomas. J Neurosurg 1986;64:713-719.
10. Comtois R, Beauregard H, Somma M, Serri O, Aris-Jilwan N, Hardy J. The clinical and endocrine outcome to transsphenoidal microsurgery of non secreting pituitary adenomas. Cancer 1991;68:860-866.
11. Tella OI Jr, Herculano MA, Delcello R, Aguiar PH. Prolactinomas: aspectos neurocirúrgicos. Arq Neuropsiquiatria 2002;60:106-112.