

Tumores Hipofisários

Introdução e Considerações Gerais sobre Tumores Hipofisários

Prevalência e Localização

- Os **tumores da região selar**, predominantemente os **tumores de hipófise**, são as neoplasias mais comuns nessa topografia.
- Adenomas hipofisários são, de longe, os mais frequentes, embora outras lesões tumorais possam ocorrer na **sela túrcica**.
- Esta região anatômica é um ponto de encontro entre o **epitélio neuroendócrino** e o **tecido neuroepitelial**.
- Componentes derivados:
 - Do neuroectoderma: neuro-hipófise (por invaginação do tecido cerebral).
 - Do ectoderma oral: adeno-hipófise.
- A sela túrcica possui uma importante **circulação venosa portal**, com dois plexos venosos essenciais para absorção e transporte dos hormônios hipofisários.

Relações Anatômicas da Sela Túrcica

- A **sela túrcica** localiza-se no seio do **osso esfenoide**, proturindo para o interior deste.
- O osso esfenoide é uma estrutura chave na **base do crânio**, participando da junção das **fossas cranianas anterior, média e posterior**.
- A hipófise, apesar do tamanho diminuto (geralmente < 1 grama), é a **glândula mestra** do organismo, regulando virtualmente todos os outros sistemas orgânicos.

Classificação Funcional: Tumores Ativos e Inativos

- Neoplasias da hipófise, especialmente da **adeno-hipófise**, classificam-se como:
 - **Ativas** (secretoras de hormônios): causam síndromes endocrinológicas clássicas (e.g., **gigantismo, acromegalia**).
 - **Inativas** (não secretoras): manifestam-se primariamente pelo **efeito de massa**.
- Tumores da **neuro-hipófise** não apresentam secreção hormonal.
- Efeitos de massa dos tumores inativos:
 - Crescimento em compartimento restrito: pode levar à **hipofunção hipofisária** por compressão do parênquima glandular adjacente.
 - Compressão superior (do **quiasma óptico** ou **nervos ópticos**): resulta em defeitos de campo visual.
 - Compressão lateral (do **seio cavernoso**): pode afetar nervos cranianos que transitam em sua parede, causando **disfunção da musculatura ocular extrínseca**.

Epidemiologia e Frequência

- Comuns: correspondem a aproximadamente **15% de todos os tumores primários intracranianos** (menos frequentes apenas que meningiomas e gliomas).
- Representam cerca de **um quarto de todos os tumores benignos intracranianos**.
- Neurocirurgicamente: 20% das lesões primárias exploradas cirurgicamente são da região hipofisária.
- Estudos populacionais: até **25% da população** pode apresentar alguma lesão hipofisária.
- **Cistos da bolsa de Rathke** são particularmente comuns, muitos podendo representar degenerações de neoplasias incipientes.
- Consequentemente, a maioria dessas lesões é pequena e hormonalmente silenciosa, ou secreta hormônios em quantidades insuficientes para manifestações clínicas.
- Em pacientes idosos, as glândulas-alvo podem não ser mais receptivas (e.g., hormônios gonadotróficos em menopausa/andropausa).
- Hormônios com cadeia molecular incompleta podem ser secretados, resultando em inatividade biológica.

Incidência por Faixa Etária e Sexo

Fator	Detalhes
Faixa Etária Comum	Mais comuns a partir dos 30 anos de idade .
Pico de Incidência	Entre a terceira e a sexta décadas de vida.
Em Crianças	Extremamente raros, correspondendo a menos de 2% dos tumores pediátricos .
Tumores Funcionantes	Mais facilmente identificados em pacientes jovens, pois suas manifestações hormonais ocorrem mesmo com lesões pequenas.
Tumores Não Funcionantes	Mais frequentes em idades mais avançadas, devido ao seu crescimento lento, sendo diagnosticados apenas quando atingem dimensões suficientes para causar sintomas compressivos.
Incidência por Sexo (Estatísticas Clínicas)	Similar entre homens e mulheres, embora mulheres tendam a procurar mais assistência médica, podendo influenciar estatísticas de diagnóstico (sugerindo maior incidência feminina).
Incidência por Sexo (Estudos de Imagem/Autópsia)	Estudos baseados em ressonância magnética em indivíduos assintomáticos ou em autópsias demonstram uma incidência equilibrada.

Anatomia e Fisiologia da Hipófise

Divisões Anatômicas e Origem Embriológica

- A hipófise divide-se em **lobo anterior (adeno-hipófise)** e **lobo posterior (neuro-hipófise)**.
- Adeno-hipófise: origina-se de uma invaginação do teto da faringe primitiva, a **bolsa de Rathke**.
- **Pars intermédia**: composta por remanescentes desta bolsa, não é secretora.
- Lobo posterior (neuro-hipófise ou pars nervosa): formado por uma invaginação do hipotálamo.

Hormônios da Adeno-hipófise

- A adeno-hipófise contém cinco principais tipos de células secretoras:
 - Células somatotróficas: secretam **hormônio do crescimento (GH)**.
 - Células corticotróficas: secretam **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)**.
 - Células lactotróficas: secretam **prolactina (PRL)**.
 - Células tireotróficas: secretam **hormônio estimulante da tireoide (TSH)**.
 - Células gonadotróficas: secretam **hormônios gonadotróficos**, principalmente **hormônio luteinizante (LH)** e **hormônio folículo-estimulante (FSH)**.
- Existem outras secreções cujas funções ainda não são completamente compreendidas.

Hormônios da Neuro-hipófise

- O **lobo posterior da hipófise** (neuro-hipófise) armazena e libera dois hormônios produzidos no hipotálamo:
 - **Hormônio antidiurético (ADH)**, ou vasopressina.
 - **Ocitocina**.
- A neuro-hipófise é uma extensão do hipotálamo, formada pela sua porção mais basal, que constitui o infundíbulo e o sistema porta-hipofisário.
- A porção intermédia corresponde ao **ducto de Rathke vestigial**.
- A distribuição preferencial das células secretoras na glândula pode ter relevância para a localização de microadenomas, mas não é um detalhe fundamental para a compreensão geral.

Classificação dos Tumores Hipofisários

Classificação Histopatológica

- Evoluiu ao longo do tempo.
- Classificações antigas: baseadas em características tintoriais (e.g., **basófilos**, **acidófilos**).
- Classificações atuais: utilizam técnicas avançadas como **imuno-histoquímica** e **análise genética/molecular**.
 - Permitem identificar a célula de origem do tumor.
 - Classificam as lesões com maior precisão.
 - Proporcionam correlação mais acurada com produção hormonal e comportamento clínico.

Classificação Endocrinológica

- Classificados como **secretores (funcionantes)** ou **não secretores (não funcionantes)**.
- Tumores secretores: adicionalmente categorizados pelo tipo de hormônio que produzem.
- Esta classificação é eminentemente clínica.
- Um tumor pode apresentar marcadores imuno-histoquímicos positivos para um hormônio, mas ser clinicamente não funcional se não houver hipersecreção hormonal efetiva ou manifestações clínicas.

Classificação Radiológica e Neurocirúrgica

- Baseia-se no **tamanho da lesão**, sua **extensão** e presença de **invasão de estruturas adjacentes**.
- Estes fatores determinam a abordagem cirúrgica e o prognóstico.

Tipos Específicos de Tumores Hipofisários Funcionantes

Prolactinomas

- Definição: tumores produtores de prolactina.
- Síndrome característica:
 - Mulheres: **amenorreia e galactorreia**.
 - Homens: diminuição da libido e impotência.

Interpretação dos Níveis de Prolactina

- Crucial: diferenciar prolactinoma verdadeiro de **hiperprolactinemia secundária à compressão da haste hipofisária**.
- Compressão da haste ou hipotálamo inferior por lesão selar/parasselar pode reduzir liberação de **dopamina** (inibidor fisiológico de PRL), elevando seus níveis.

Nível de Prolactina (ng/mL)	Sugestão Diagnóstica
Acima de 200	Altamente sugestivos de um prolactinoma.
Abaixo de 100	Pode ser causado por compressão da haste, estresse, trauma ou uso de medicações que afetam dopamina no SNC.
Entre 100 e 200	Situação indeterminada, mas frequentemente associada à compressão da haste.

- Diagnóstico equivocado de prolactinoma pode levar a tratamento medicamentoso inadequado.

Tumores Produtores de Hormônio do Crescimento (GH)

- Causam **gigantismo** (ocorrência antes do fechamento das epífises ósseas, durante formação óssea ativa).
- Causam **acromegalia** (ocorrência após o fechamento das epífises ósseas, após consolidação epifisária).

Manifestações Clínicas da Acromegalia e Gigantismo

- Doenças com morbimortalidade significativa.
- Características:
 - Crescimento ósseo exagerado.
 - Alterações em tecidos moles e conjuntivos.
 - **Intolerância à glicose e diabetes mellitus**.
 - Distúrbios cardiovasculares graves: **hipertrofia cardíaca, hipertensão arterial**.
- Pacientes com gigantismo: risco aumentado de morte prematura (e.g., por ruptura de aorta).
- Fenótipo da acromegalia:
 - **Fácies acromegálica** (protrusão frontal e mandibular, alargamento nasal).
 - **Macroglossia**.
 - Aumento das mãos e pés.
 - Indicador clássico: queixa de necessidade de aumentar o número dos sapatos na vida adulta.

Diagnóstico Laboratorial de Tumores Produtores de GH

- Dosagem do **GH basal** (normalmente < 5 ng/mL, varia conforme laboratório).
- Historicamente: testes de supressão com glicose oral ($GH > 2$ ng/mL após sobrecarga indicava autonomia).
- Atualmente: dosagem do **fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)** ou somatomedina C é mais fidedigna, refletindo a secreção integrada de GH.

Diagnóstico Diferencial de Hipersecreção de GH

- Considerar **síndromes acromegaloides** não hipofisárias (e.g., uso exógeno de GH).
- Produção ectópica de GH ou GHRH (hormônio liberador de GH) pode ocorrer em: tumores do trato gastrointestinal, feocromocitomas, tumores pancreáticos, carcinomas de células renais.

Tumores Produtores de ACTH (Doença de Cushing)

- Tumores hipofisários produtores de ACTH causam a **Doença de Cushing**, uma causa de **Síndrome de Cushing**.
- Síndrome de Cushing: conjunto de sinais/sintomas por **excesso crônico de cortisol**.
 - Causa mais comum: **iatrogênica** (uso de corticosteroides).
- Doença de Cushing: especificamente, Síndrome de Cushing causada por adenoma hipofisário secretor de ACTH (hipercortisolismo **ACTH-dependente secundário**).
- Outras causas de Síndrome de Cushing ACTH-dependente: produção ectópica de ACTH por tumores não hipofisários.
- Formas ACTH-independentes (primárias): geralmente devidas a adenomas/carcinomas da adrenal ou hiperplasia adrenal.

Manifestações Clínicas e Morbidade da Doença de Cushing

- Terceiro tumor produtor mais comum operado.
- Mais frequente em mulheres (terceira à quinta décadas de vida).

- Manifestações clínicas características:
 - **Obesidade centrípeta** ("mosquitão inchado").
 - **Giba de búfalo**.
 - **Hipotrofia muscular generalizada** (membros delgados).
 - **Fácies em lua cheia** (pletórica, arredondada).
 - **Estrias violáceas**, fragilidade capilar, hirsutismo, hiperpigmentação.
- Geralmente são **microadenomas**; macroadenomas mais incomuns (possivelmente gravidade da doença leva ao óbito antes que o tumor atinja grandes dimensões).
- Possui **alta mortalidade** se não tratada, devido a complicações como:
 - Distúrbios eletrolíticos (notavelmente, **hipercalemia**).
 - Hipertensão descontrolada, diabetes, osteoporose severa.
 - Distúrbios psiquiátricos.
 - Infecções (devido à imunossupressão induzida pelo cortisol).

Desafios Diagnósticos na Doença de Cushing

- Diagnóstico pode ser complexo, especialmente com microadenomas muito pequenos para visualização em RM.
- Síndrome de Cushing + lesão hipofisária visível: associação geralmente direta.
- Sem lesão aparente na RM:
 - Crucial determinar se hiper cortisolismo é ACTH-dependente ou independente.
 - Se ACTH-dependente, determinar se origem do ACTH é hipofisária (Doença de Cushing) ou ectópica (diagnóstico diferencial desafiador).
- Testes de supressão com dexametasona: usados para diferenciar Doença de Cushing (geralmente supressão parcial de ACTH com altas doses) de fontes ectópicas de ACTH (tipicamente não suprimem).

Síndrome de Nelson

- Ocorrência: pacientes com Doença de Cushing submetidos à **adrenalectomia bilateral** como tratamento.
- Mecanismo: remoção das adrenais elimina feedback negativo do cortisol sobre tumor hipofisário produtor de ACTH.
- Consequências: crescimento agressivo deste tumor e hiperpigmentação cutânea (níveis maciçamente elevados de ACTH com atividade estimuladora de melanócitos).
- Prática de adrenalectomia primária é rara atualmente.

Tumores Produtores de TSH (Tireotropinomas)

- **Tireotropinomas** (produtores de TSH) são raros.
- Podem levar a **hipertireoidismo secundário**.
- Eventualmente, podem ser macroadenomas e apresentar-se com déficits visuais por compressão.

Tumores Produtores de Gonadotrofinas (Gonadotropinomas)

- Tumores produtores de hormônios sexuais (gonadotrofinas FSH/LH):
 - Em crianças: podem causar **puberdade precoce**.
 - Em adultos: mais frequentemente associados à **infertilidade** ou são clinicamente não funcionantes (apesar da produção hormonal, devido à secreção de subunidades inativas ou resistência periférica).

Tumores Hipofisários Não Funcionantes e Manifestações Compressivas

Características e Apresentação

- Tumores **não funcionantes** ou inativos:
 - Originários de células que secretam quantidades insignificantes de hormônio.
 - Ou não produzem hormônio algum.
 - Ou produzem substâncias biologicamente inativas ou de função desconhecida.
- Marcação imuno-histoquímica pode ser positiva para certos hormônios (e.g., GH), mas o tumor é classificado como não funcionante se não houver manifestação clínica de hipersecreção.
- Principal forma de manifestação: **efeito de massa**.

Hipopituitarismo por Compressão

- Ocorre quando um tumor hipofisário (funcionante ou não) cresce e comprime o parênquima glandular normal, causando **hipopituitarismo** (deficiência na produção de um ou mais hormônios hipofisários).
- Sequência típica de perda hormonal:
 1. **Hormônios sexuais** (alterações do ciclo menstrual, diminuição da libido).
 2. Deficiência de **TSH** (hipotireoidismo secundário).
 3. Deficiência de **GH**.
 4. Deficiência de **ACTH** (insuficiência adrenal secundária) – geralmente a última.
- Diagnóstico de hipotireoidismo secundário (TSH baixo ou inadequadamente normal com T4 livre baixo) pode ser indício de patologia hipofisária.

Manifestações Neurológicas por Efeito de Massa

- Tumores grandes: podem causar **cefaleia**.
- Expansão superior: compressão do **quiasma óptico**, classicamente resultando em **hemianopsia bitemporal** (outros padrões de defeito de campo visual podem ocorrer).
- Expansão para o hipotálamo:

- Pode levar a **alterações hipotalâmicas** (e.g., distúrbios no controle hidroeletrolítico como **diabetes insipidus**).
- Se muito grandes: podem comprimir o terceiro ventrículo e o **forame de Monro**, causando hidrocefalia.
- Expansão lateral para o **seio cavernoso**:
 - Pode causar **oftalmoplegia** (compressão dos nervos oculomotor, troclear ou abducente).
 - Se houver envolvimento do **nervo trigêmeo**: dor ou hipoestesia facial.
- Crises epilépticas: podem ocorrer se houver invasão do lobo temporal.

Apoplexia Hipofisária

Fisiopatologia e Quadro Clínico

- Definição: **apoplexia hipofisária** é uma emergência neuroendócrina caracterizada por infarto hemorrágico ou isquêmico súbito de um adenoma hipofisário.
- Fisiopatologia (suposta): crescimento tumoral rápido ultrapassa suprimento vascular, levando à necrose e, frequentemente, hemorragia intratumoral, causando aumento agudo no volume da lesão.
- Pequenos sangramentos ou cistos intratumorais podem ser achados incidentais sem manifestações clínicas agudas.
- Apoplexia clássica (quadro dramático):
 - **Cefaleia súbita e intensa**.
 - **Alterações visuais agudas** (perda de visão, oftalmoplegia, ptose palpebral).
 - Náuseas, vômitos.
 - Alteração do nível de consciência.
 - Sinais de irritação meníngea.
- Pode levar à **insuficiência adrenal aguda** e ser fatal se não diagnosticada e tratada prontamente.
- É uma das raras indicações de cirurgia de emergência para tumores hipofisários.

Diagnóstico dos Tumores Hipofisários

Diagnóstico por Imagem: Ressonância Magnética

- Principal método: **ressonância magnética (RM) do encéfalo com foco na sela túrcica**, com contraste paramagnético (gadolínio).
- Hipófise normal: altamente vascularizada, realça intensamente e precocemente com contraste.
- Diferenciação: permite, na maioria dos casos, distinguir tecido glandular normal do tumoral (padrão de realce diferente, frequentemente mais tardio ou heterogêneo).

Achados Incidentais (Incidentalomas Hipofisários)

- Com aumento do uso da RM, é comum o achado incidental de lesões hipofisárias (**incidentalomas**).
- Estimativa: até 10-12% dos pacientes submetidos à RM por outras razões podem ter um incidentaloma.
- Maioria: pequenas (microadenomas ou cistos intraselares), não requer intervenção imediata.
- Manejo:
 - Avaliação endocrinológica (descartar hiperfunção hormonal subclínica).
 - Acompanhamento com exames de imagem seriados (monitorar crescimento).
- Evolução potencial:
 - Até um terço pode apresentar aumento dimensional.
 - Até 15% podem ter alterações endocrinológicas.

Diagnóstico Diferencial de Aumento Hipofisário

- Diferenciar tumores de **hipertrofia hipofisária fisiológica**.
- Causas de hipertrofia fisiológica: gravidez, puberdade, hipotireoidismo primário (devido à ausência de feedback negativo do hormônio tireoidiano).
- Diferenciação: auxiliada pelo comportamento da glândula na RM e contexto clínico.

Cateterismo Bilateral dos Seios Petrosos Inferiores (CBSPI)

- Indicação: casos selecionados de Doença de Cushing onde RM não localiza adenoma ou há dúvida diagnóstica.
- Procedimento invasivo com dosagem de ACTH.
- Objetivos:
 - Confirmar origem hipofisária do excesso de ACTH (comparando níveis nos seios petrosos com periféricos).
 - Lateralizar o microadenoma (comparando níveis de ACTH de cada lado após estímulo com CRH).
- Achados que guiam cirurgia: gradiente central-periférico significativo e gradiente interpetroso (e.g., um lado $>1.5x$ o outro).

Tratamento dos Tumores Hipofisários

Modalidades Terapêuticas e Conduta Expectante

- Opções: **conduta expectante** (observação), **tratamento medicamentoso**, **cirurgia**, **radioterapia**.
- Conduta expectante:
 - Apropriada para: tumores pequenos, assintomáticos, não funcionantes, sem compressão de estruturas nobres; ou prolactinomas com boa resposta medicamentosa.
 - Requer: avaliação hormonal e acompanhamento radiológico seriado.

Tratamento Medicamentoso de Prolactinomas

- **Prolactinomas** são únicos pela excelente resposta a **agonistas dopaminérgicos** (e.g., bromocriptina, cabergolina).
- **Bromocriptina** (mais antiga):
 - Pode levar à redução tumoral (até 85%) e normalização da prolactina.
 - Melhora de sintomas visuais pode ser rápida (dias).
 - Efeitos colaterais (náuseas, hipotensão postural) podem limitar uso.
- **Cabergolina** (mais recente, cara):
 - Mais eficaz, menos efeitos colaterais, posologia mais cômoda.
- Limitações do tratamento medicamentoso:
 - Cerca de 25% dos pacientes podem não normalizar níveis hormonais.
 - Em 50%, o tumor pode não diminuir apesar da normalização hormonal (podem requerer cirurgia).
- Efeito adverso do tratamento medicamentoso pré-operatório: tumor pode tornar-se mais **fibroso**, dificultando ressecção.

Tratamento Medicamentoso de Tumores Produtores de GH

- Para acromegalia/gigantismo, **análogos da somatostatina** (e.g., **octreotide**, lanreotide) são a principal opção medicamentosa.
 - Usados como terapia adjuvante se cirurgia não curativa ou como tratamento primário em casos selecionados.
- Antagonistas do receptor de GH (e.g., pegvisomant) também disponíveis.
- Objetivo: normalizar níveis de GH e IGF-1, controlar sintomas.
- Eficácia: embora algumas medicações prometam altas taxas de controle, a experiência clínica pode variar.
- Melhor chance de cura: ressecção cirúrgica completa, quando possível.

Tratamento Medicamentoso da Doença de Cushing

- Se cirurgia não curativa, podem ser tentados medicamentos:
 - Inibidores da esteroidogênese adrenal (e.g., **cetocônazol**, metirapona, mitotano).
 - Atuantes no tumor hipofisário (e.g., pasireotide).
- Eficácia: costuma ser limitada; efeitos colaterais podem ser significativos.
- Casos refratários: adrenalectomia bilateral (risco de Síndrome de Nelson: hiperpigmentação por aumento de ACTH e crescimento tumoral).

Indicações para Tratamento Cirúrgico

- Tumores com **efeito de massa** e comprometimento visual ou oftalmoplegia.
- Maioria dos tumores **funcionantes** (exceto prolactinomas responsivos à medicação).
- Tumores **não funcionantes** em crescimento ou causando compressão.
- **Apoplexia hipofisária** com deterioração neurológica aguda (indicação de cirurgia de urgência).

Técnicas Cirúrgicas: Acesso Transesfenoidal

- Principal abordagem: **acesso transesfenoidal**.
- Vias: nasal, sublabial ou transpalatal para alcançar seio esfenoidal e sela túrcica.
- Instrumentação: microscópio cirúrgico ou endoscópio.
- Remoção: tumor (frequentemente mole, "pasta de dente") é aspirado; glândula normal (mais firme) preservada.
- Reconstrução: assoalho da sela pode ser reconstruído com enxertos (e.g., gordura, fáscia lata) para prevenir fístula liquórica.

Técnicas Cirúrgicas: Acessos Transcranianos

- **Acessos transcranianos** (e.g., pterional, subfrontal) reservados para:
 - Tumores com grande extensão suprasellar, parassellar.
 - Invasão significativa de estruturas adjacentes, onde acesso transesfenoidal não seria seguro/adequado.
- Vantagens: melhor controle vascular (carótidas) e neural (nervos ópticos), mais espaço para manipulação.
- Desvantagens: pode ter maior dificuldade em preservar função hipofisária residual (especialmente em tumores grandes).

Riscos Cirúrgicos

- **Fístula liquórica** (risco de meningite).
- Lesão de nervos cranianos (déficits visuais, oftalmoplegia).
- **Lesão da artéria carótida interna**.
- Diabetes insípidus (transitório ou permanente).
- Hipopituitarismo.
- Manipulação do III nervo craniano: pode causar disfunção temporária, com recuperação se íntegro.

Radioterapia

- **Radioterapia** (convencional fracionada ou radiocirurgia estereotáxica) é opção para:
 - Tumores residuais ou recorrentes após cirurgia.
 - Quando cirurgia não é viável.
 - Particularmente considerada em Doença de Cushing persistente.
- Efeitos: controle tumoral pode ser eficaz; resposta hormonal pode ser lenta.
- Riscos significativos: **hipopituitarismo** tardio; raramente, neuropatia óptica (risco de cegueira) ou tumores secundários.