



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA ISABEL NOVERSA DE SOUSA

***CARACTERIZAÇÃO DE TUMORES DA HIPÓFISE
DIAGNOSTICADOS NA POPULAÇÃO OCTOGENÁRIA***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES

ABRIL/2019

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

CARACTERIZAÇÃO DE TUMORES DA HIPÓFISE DIAGNOSTICADOS NA POPULAÇÃO OCTOGENÁRIA

Rita Isabel Novera de Sousa¹

Maria Leonor Viegas Gomes^{1,2}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SEDM), Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra (CHUC), Portugal

E-mail: ritainsousa@hotmail.com | ritainsousa@gmail.com

Morada Institucional: Polo III – Polo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra

ABRIL/2019

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	8
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS	8
INTRODUÇÃO	9
MATERIAL E MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	23
CONCLUSÕES	29
AGRADECIMENTOS	31
BIBLIOGRAFIA	32
ANEXO	34

RESUMO

Os tumores da hipófise são as terceiras neoplasias intracranianas mais frequentes. Devido ao aumento da longevidade, doenças, anteriormente não associadas aos idosos, começam a ser diagnosticadas nessa população, até agora pouco estudada.

Foi efetuado um estudo retrospectivo, que incluiu 21 doentes com tumor da hipófise, com idade ao diagnóstico igual ou superior a 80 anos. O processo de recolha de dados consistiu na revisão dos processos clínicos e exames radiológicos dos participantes.

Os dados recolhidos foram inseridos numa base de dados, processados informaticamente e analisados estatisticamente. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

Dos 21 doentes, 13 eram mulheres e 8 homens, com idade média ao diagnóstico de $83,4 \pm 2,2$ anos, com idade máxima de 88 anos. O diagnóstico foi incidental em 61,9% dos doentes. 81% dos doentes já apresentava sintomas neurológicos (64,7%), visuais (53,3%) e/ou endocrinológicos (17,6%). Relativamente ao doseamento da prolactina, encontrou-se aumentada em 47,6% dos casos, com valores diagnósticos de prolactinoma em 3 doentes. A IGF-1 encontrava-se aumentada num doente, com clínica compatível de acromegalia. 71,4% dos doentes apresentava algum grau de insuficiência hipofisária, mais preponderante nas linhagens gonadotrópica e somatotrópica. Encontrou-se hiponatremia em 15,8% dos doentes. Dos doentes que realizaram avaliação imunohistoquímica, detetaram-se 3 adenomas gonadotrofos e 1 lactotrofo.

Relativamente às dimensões tumorais, predominaram macroadenomas (91%), dos quais cerca de 95% apresentavam extensão/invasão extrasselar. Constatou-se haver uma correlação entre a dimensão dos tumores e o número de eixos hipofisários afetados. Quanto à terapêutica, predominou o tratamento médico (71,4%), quer como tratamento dirigido aos tumores (prolactinomas/acromegalia: normalização da prolactina/IGF-1), como para correção das insuficiências hipofisárias e hiperprolactinemia.

3 doentes realizaram cirurgia e registou-se redução parcial/subtotal do volume tumoral, revelando-se esta opção terapêutica como mais significativa na redução tumoral comprovada imagiologicamente, comparada com o tratamento médico. O tratamento conservador foi escolhido em 3 doentes.

A frequência de diagnósticos incidentais já com clínica atribuível aos adenomas hipofisários pode refletir uma possível desvalorização das manifestações encontradas nos doentes idosos, por dificuldade no diagnóstico diferencial com o envelhecimento e condições crónicas comuns nesta faixa etária, levando a um diagnóstico tardio desta patologia. Daí ocorre uma

diminuição na qualidade de vida, quer pelo impacto neuro-oftalmológico como pelas insuficiências hormonais, possivelmente revertível ou tratável. O tratamento deve ser definido não só em função do tumor, mas também individualizado perante as particularidades de cada doente.

PALAVRAS-CHAVE

Tumores da Hipófise; Idoso de 80 anos ou mais

ABSTRACT

Pituitary tumours are the third most common intracranial neoplasms. Due to the increasing life-expectancy, diseases, previously not associated with the elderly, are starting to be diagnosed in this population, thus remaining so far understudied.

To study the pathology of pituitary tumours among the elderly, a retrospective study was conducted, including 21 patients with a pituitary tumour diagnosed at an age equal to or greater than 80 years. The data collection process consisted of reviewing the clinical files and radiological examinations of the participants.

The collected data was entered into a database, processed and statistically analysed, with a value of $p < 0.05$ being considered statistically significant.

Out of these 21 patients, 13 were female and 8 male, with mean age of 83.4 ± 2.2 years, and a maximum age of 88 years at diagnosis. The diagnosis was incidental in 61.9% of patients. 81% of patients already had neurological (64.7%), visual (53.3%) and / or endocrinological symptoms (17.6%) at diagnosis. As for the prolactin levels, they were found to be increased in 47.6% of the cases, with 3 patients reaching the levels to be diagnosed as a prolactinoma. IGF-1 was increased in one patient, accompanied by a clinically compatible acromegaly. 71.4% of the patients presented some degree of pituitary insufficiency, more prevalent in the gonadotrope and somatotrope lines. Hyponatremia was found in 15.8% of patients. In the patients that underwent immunohistochemical evaluation, 3 gonadotropic adenomas and 1 lactotroph adenoma were detected.

Regarding the tumor dimensions, macroadenomas predominated (91%), about 95% of which presented extrassellar extension / invasion. A correlation between the size of the tumors and the number of pituitary axes affected was found. Regarding treatment options, medical therapeutic (71.4%) was predominant, either as a treatment for tumors (prolactinomas/acromegaly: normalization of prolactin/IGF-1 levels) or for the correction of pituitary insufficiencies and hyperprolactinemia.

3 patients underwent surgery by partial / subtotal tumorectomy, proving this therapeutic option to be more effective in tumour reduction compared to medical treatment. A conservative approach was chosen in the case of 3 patients.

The frequency of incidental diagnoses in already symptomatic patients, with manifestations attributable to pituitary adenomas may reflect a possible devaluation of these symptoms found in elderly patients, as a differential diagnosis of aging and common chronic conditions in this age group, leading to a late diagnosis of this neoplasm. This results in a diminished quality of life, caused by both the neuro-ophthalmological and the hormonal insufficiencies, both being

possibly revertible or treatable. Finally, considering the treatment, it should not only be chosen according the characteristics of the tumor, but should be individualized for each patient and specific particularities.

KEYWORDS

Pituitary Tumor; Aged, 80 And Over

LISTA DE ABREVIATURAS

Instituições

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FMUC – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

SEDM – Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hormonas

ACTH – hormona adrenocorticotrópica

ADH – hormona antidiurética

FSH – hormona estimulante dos folículos

GH – hormona somatotrópica

IGF-1 – fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

LH – hormona luteinizante

PRL – prolactina

TSH – hormona estimulante da tiroide

T4L – tiroxina livre circulante no sangue

Métodos Complementares de Diagnóstico e Terapêutica

IHQ – imunohistoquímica

RM – ressonância magnética

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I: Sintomatologia apresentada no momento do diagnóstico, pelos doentes da amostra	12
Tabela II: Frequência de insuficiências hormonais encontradas, ao diagnóstico, nos doentes da amostra	14
Tabela III: Descrição das dimensões dos tumores, obtidas por RM.....	16
Tabela IV: Distribuição das opções terapêuticas	19

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Diagnóstico incidental dos tumores hipofisários.....	12
Gráfico 2: Frequência de doentes estudados, para cada eixo hipofisário, no momento do diagnóstico e no seguimento	13
Gráfico 3: Distribuição do doseamento da PRL, no momento do diagnóstico, nos doentes da amostra	13
Gráfico 4: Alterações laboratoriais endocrinológicas e bioquímicas encontradas no momento do diagnóstico, pelos doentes da amostra.....	14
Gráfico 5: Caracterização funcional dos tumores conforme o seu diagnóstico clínico e laboratorial ou pela marcação imunohistoquímica (IHQ), em valores absolutos.....	15
Gráfico 6: Caracterização funcional dos tumores conforme o seu diagnóstico clínico e laboratorial ou pela marcação imunohistoquímica (IHQ), em proporções relativas.	16
Gráfico 7: Distribuição dos tumores conforme o seu maior diâmetro	17
Gráfico 8: Classificação morfológica dos tumores consoante a sua dimensão.....	17
Gráfico 9: Direção da extensão/invasão dos macroadenomas, além da sela túrcica	17
Gráfico 10: Ocorrência de sintomas neurológicos conforme a dimensão tumoral	18
Gráfico 11: Ocorrência de sintomas oftalmológicos conforme a dimensão tumoral.....	18
Gráfico 12: Relação entre a dimensão tumoral e o número de eixos hipofisários afetados.....	19
Gráfico 13: Evolução das dimensões tumorais, do diagnóstico ao seguimento.....	21
Gráfico 14: Evolução imagiológica da dimensão dos tumores, conforme a opção terapêutica selecionada	21
Gráfico 15: Evolução da média do maior diâmetro dos tumores, consoante a opção terapêutica selecionada	22
Gráfico 16: Alterações percentuais da dimensão tumoral, do diagnóstico ao seguimento, conforme a opção terapêutica selecionada.....	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Critérios OMS - Classificação de Tumores da Hipófise (2017)	23
---	----

INTRODUÇÃO

A glândula hipofisária é considerada a glândula mestre do sistema endócrino, sendo responsável pelo controlo e funcionamento das restantes glândulas e outros órgãos alvo, a par do hipotálamo¹, com quem estabelece o eixo hipotálamo-hipófise.

A adeno-hipófise é coordenada por hormonas hipotalâmicas, que integram sinais de retrocontrolo positivo ou negativo para a secreção das hormonas da hipófise anterior: hormona somatotrópica (GH), prolactina (PRL), hormona estimulante dos folículos (FSH), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante da tiroide (TSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH)¹.

Já a neuro-hipófise, que constitui cerca de 20% da glândula, não tendo função produtora, assegura o armazenamento e libertação das hormonas hipotalâmicas: oxitocina e hormona antidiurética (ADH)¹.

Tem-se como tumores da hipófise a proliferação de células deste órgão, podendo resultar, na larga maioria dos casos, em adenomas funcionantes ou clinicamente não funcionantes, com repercussões hormonais e locais características e consequente tradução clínica².

EPIDEMIOLOGIA

Os tumores da hipófise são responsáveis por cerca de 10-25% dos tumores intracranianos^{2,3}, constituindo mais de 85% dos tumores da sela túrcica⁴, e, portanto, os mais comuns.

A sua incidência real é desconhecida, devido à sua progressão lenta e evolução benigna⁵, resultando maioritariamente em quadros clínicos assintomáticos^{6,10}.

Em Portugal, no período de 40 anos, de 1977 a 2017, a população residente com idade igual ou superior a 80 anos, passou de 1,46% a 6,21% da população⁷. Assim, devido ao aumento da esperança média de vida e da longevidade, várias doenças, previamente não associadas aos idosos, começam agora a ser, também, diagnosticadas nesta população^{5,8}.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação dos tumores da hipófise pressupõe distingui-los a dois níveis diferentes.

Por um lado, em termos de dimensões, podem caracterizar-se como microadenomas, quando o diâmetro é inferior ou igual a 10 milímetros, ou macroadenomas, quando as lesões ultrapassam 10 milímetros¹.

Por outro lado, deve ainda determinar-se a sua função, verificando se se trata de um adenoma clinicamente não secretor, sem aparente produção hormonal pelas células tumorais, ou, se, pelo contrário, se trata de um adenoma secretor. Nesse caso, deve avaliar-se a linhagem ou linhagens afetadas. Segundo a última classificação da OMS de 2017, classificam-se de

acordo com a célula de origem, devendo ter em consideração não só a produção hormonal final, como, também, os fatores de crescimento hipofisários envolvidos nessa linhagem celular⁹.

CLÍNICA

Apesar de, na maioria dos casos, os adenomas hipofisários progredirem sem manifestações clínicas claras em doentes assintomáticos¹⁰, qualquer distúrbio funcionante da glândula, desencadeado por uma hiperprodução hormonal de uma ou mais linhagens deste eixo, poderá reverter-se numa entidade clínica variável, nomeadamente, acromegalia ou gigantismo, hiperprolactinemia, hipertiroidismo ou doença de Cushing¹⁰.

A compressão da própria glândula hipofisária pode, ainda, desencadear um quadro de hipopituitarismo¹⁰, com deficiência de uma ou mais hormonas da hipófise.

Para além da possível disfunção endócrina, como qualquer lesão ocupante de espaço³, os tumores da hipófise podem provocar um efeito de massa intracraniana¹¹, que, devido às relações estruturais da hipófise, se pode manifestar através de cefaleias, alterações dos campos visuais⁵ ou paralisias dos nervos cranianos, rinorráquis, entre outros^{3,11}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico desta patologia tem repercussões a 3 níveis: bioquímico, com doseamento das hormonas hipofisárias e periféricas dos órgãos-alvo de atuação; imagiológico, com ressonância magnética selar; neuro-oftalmológico, com campimetria e fundoscopia⁴.

Perante os resultados obtidos, surge a necessidade de tratamentos personalizados para o quadro clínico, a dimensão do adenoma e as condições do doente.

OBJETIVO

Os principais objetivos deste estudo prendem-se com a caracterização dos tumores da hipófise diagnosticados em doentes de idade igual ou superior a 80 anos, seguidos em consulta no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pelo Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, de acordo com o seu estudo endocrinológico, exames imagiológicos, estudo oftalmológico e histológico, permitindo, assim, acrescentar informação clinicamente relevante ao conhecimento sobre a neuro-endocrinologia na população octogenária, explorando possíveis particularidades desta patologia nesta faixa etária pouco estudada.

MATERIAL E MÉTODOS

PLANIFICAÇÃO DO ESTUDO

Foi efetuado um estudo retrospectivo, descritivo, com análise de processos dos doentes acompanhados pelo serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do CHUC, de forma a permitir a elaboração de uma base de dados, onde foram estudadas variáveis demográficas (sexo, idade no momento do diagnóstico), clínicas (sinais e sintomas apresentados), laboratoriais (estudo hormonal dos doentes) e imagiológicas (dimensão, localização e relações com estruturas vizinhas), bem como do tratamento e seguimento.

SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foram incluídos os doentes com tumor da hipófise, com idade ao diagnóstico igual ou superior a 80 anos, seguidos em consulta no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pelo Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, entre novembro de 2017 e novembro de 2018. Os participantes foram recrutados de forma sequencial, no momento da consulta, identificando-se 21 indivíduos, que constituíram a amostra do estudo.

RECOLHA DOS DADOS

O processo de recolha de dados consistiu na revisão dos processos clínicos e exames radiológicos dos participantes, colhendo-se dados que fazem parte da prática clínica habitual. Em alguns processos clínicos não constavam todas as variáveis analisadas, pelo que, quando relevante, se indica o número de doentes analisados para cada uma delas. Os resultados laboratoriais foram interpretados com base em valores de referência estabelecidos para o Laboratório de Hormonologia do Serviço de Patologia Clínica do CHUC.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados recolhidos foram inseridos numa base de dados e tratados informaticamente, procedendo-se à análise estatística com recurso ao Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation). Foi realizada uma análise descritiva das variáveis categóricas, descritas através de frequências absolutas e relativas sob a forma de percentagem (%), e das variáveis contínuas, através da média e desvio-padrão. Foi utilizado o SigmaPlot v12.0 para calcular o coeficiente de correlação de Spearman, na associação de variáveis ordinais, e o teste U de Mann-Whitney, para comparação de variáveis quantitativas sem distribuição normal. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA

Foram incluídos 21 doentes selecionados com tumor hipofisário, com uma idade média ao diagnóstico de $83,4 \pm 2,2$ anos, num intervalo de idades compreendido entre os 80 e os 88 anos.

Verificou-se uma predominância de doentes do sexo feminino (n=13, 61,9%) face ao sexo masculino (n=8, 38,1%).

CLÍNICA

O diagnóstico nesta população foi incidental em 13 dos doentes, como se apresenta no Gráfico 1.

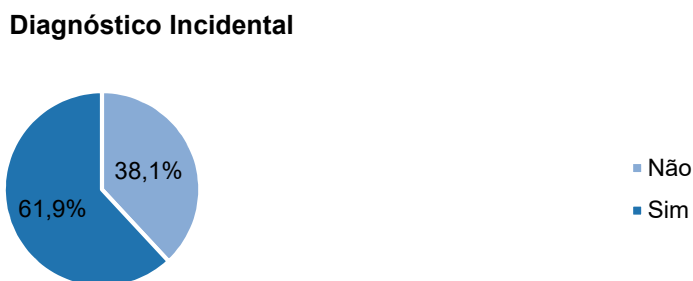


Gráfico 1: Diagnóstico incidental dos tumores hipofisários

Apesar da frequência de incidentalomas, foram reportados diversos quadros clínicos, estando presentes, nomeadamente, sintomas neurológicos (64,7%) e sintomas neuro-oftalmológicos (53,3%). Os sintomas endocrinológicos, na apresentação inicial, foram os menos frequentes (17,6%). Ao diagnóstico, apenas 4 doentes (19,1%) se apresentaram assintomáticos.

Na Tabela I encontram-se discriminadas as queixas mais comuns apresentadas pela população em estudo.

Tabela I: Sintomatologia apresentada no momento do diagnóstico, pelos doentes da amostra

Sintomas	Frequência (n=21)	Frequência Relativa
Sintomas Neurológicos (n=17)	11	64,7%
Cefaleias	6	54,6%
Tonturas	5	45,6%
Sintomas Neuro-oftalmológicos (n=15)	8	53,3%
Alterações dos campos visuais	4	50,0%
Diminuição da acuidade visual	4	50,0%
Sintomas Endocrinológicos (n=17)	3	17,6%

ESTUDO BIOQUÍMICO E HORMONAL

Ao momento do diagnóstico, foram verificados os doseamentos das hormonas hipofisárias e das dos órgãos-alvo.

O número de doentes avaliados para cada eixo hipofisários em estudo encontra-se no Gráfico 2.

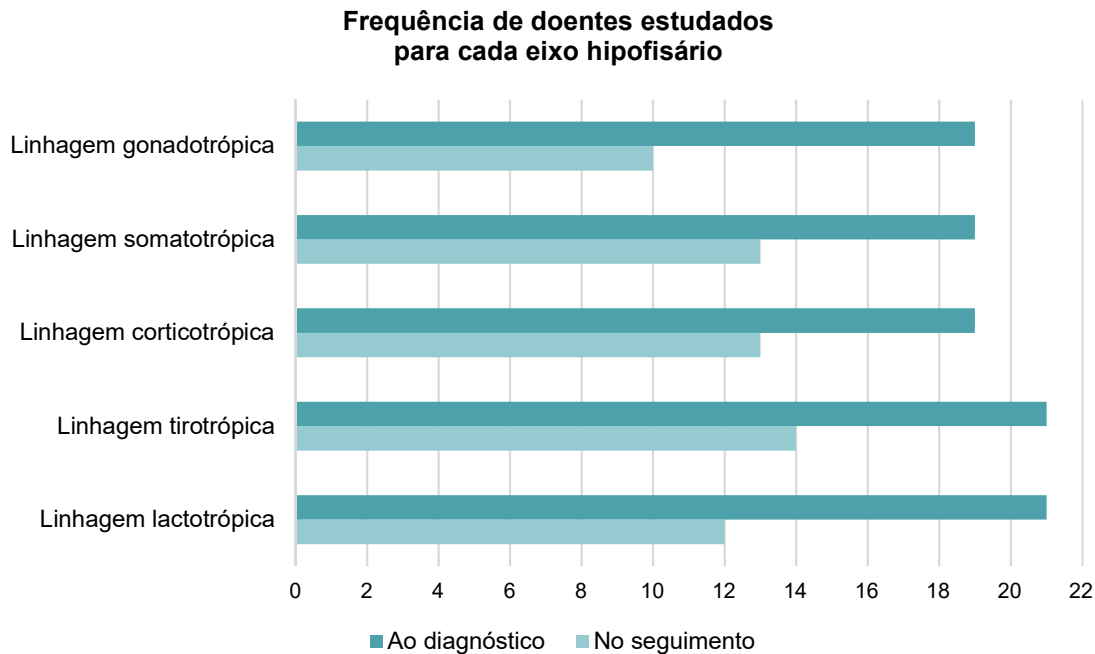


Gráfico 2: Frequência de doentes estudados, para cada eixo hipofisário, no momento do diagnóstico e no seguimento

Relativamente ao doseamento da PRL, verificou-se que 47,6% dos doentes apresentaram hiperprolactinémia. Desses, um terço apresentava valores superiores a 500 ng/mL, podendo não só ser estimados como prolactinomas, mas, também, como macroprolactinomas¹.

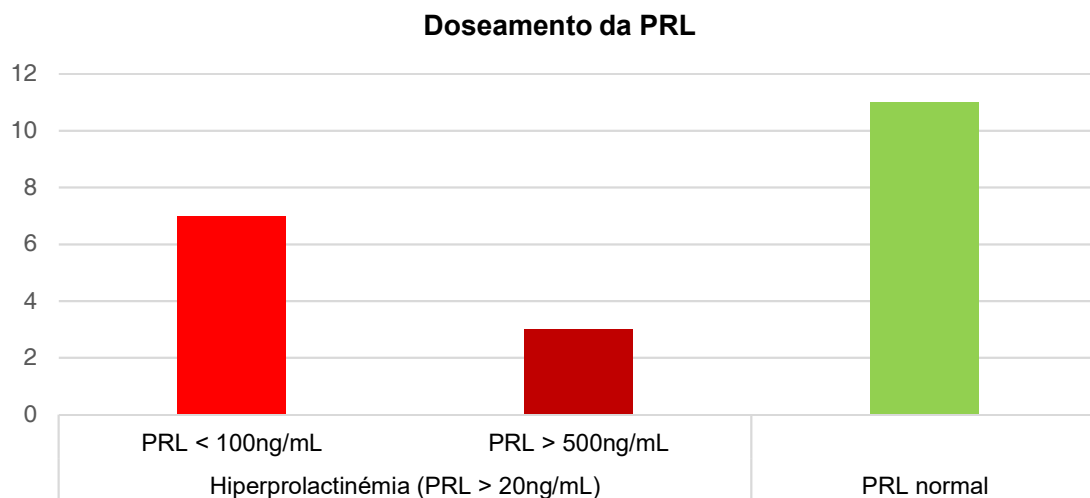


Gráfico 3: Distribuição do doseamento da PRL, no momento do diagnóstico, nos doentes da amostra

Para além disso, também se verificou que a IGF-1 se encontrava aumentada num doente (4,8%), que apresentava clínica de acromegalia.

Quanto a insuficiências hormonais encontradas, a frequência absoluta e relativa das mesmas descreve-se na Tabela II.

Tabela II: Frequência de insuficiências hormonais encontradas, ao diagnóstico, nos doentes da amostra

Insuficiência	Frequência	%
Sem insuficiência	6	28,6
Gonadotrópica	5	23,8
Somatotrópica	2	9,5
Gonadotrópica + somatotrópica	3	14,3
Gonadotrópica + corticotrópica	1	4,8
Gonadotrópica + somatotrópica + corticotrópica	1	4,8
Gonadotrópica + somatotrópica + tirotrópica	2	9,5
Gonadotrópica + somatotrópica + corticotrópica + tirotrópica	1	4,8
TOTAL	21	100,0

Foi ainda documentado, ao momento do diagnóstico, o doseamento do sódio sérico, em 19 dos doentes (90,5% da amostra), tendo-se detetado hiponatrémia em 3 destes (15,8%).

Estas alterações endocrinológicas e bioquímicas encontram-se descritas no Gráfico 4.

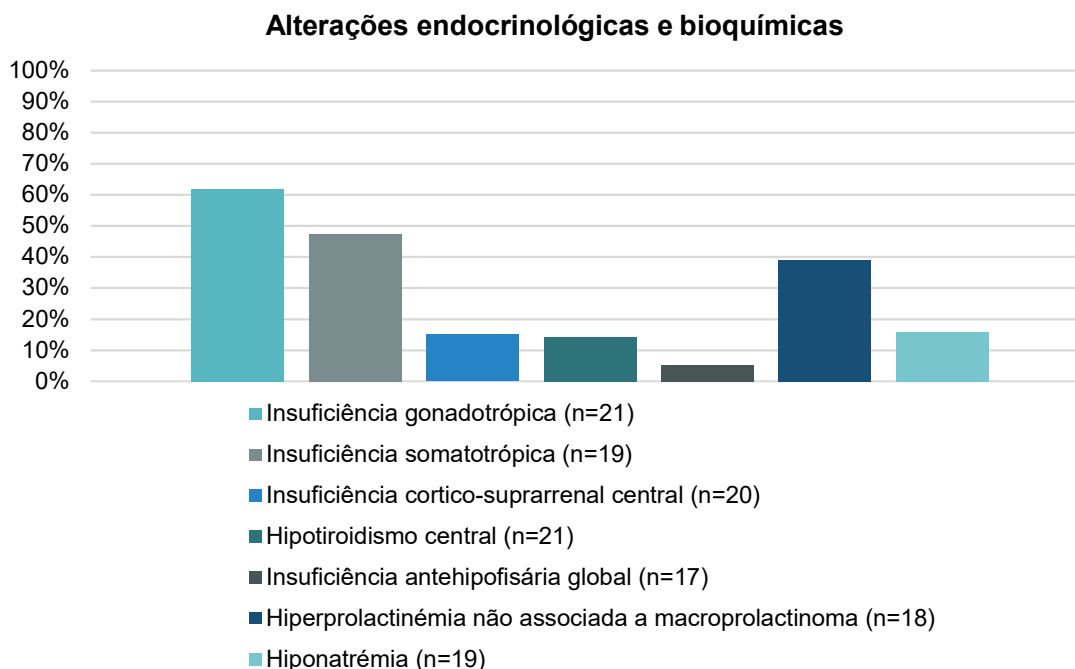


Gráfico 4: Alterações laboratoriais endocrinológicas e bioquímicas encontradas no momento do diagnóstico, pelos doentes da amostra

Relativamente às insuficiências hipofisárias, verificou-se que os eixos gonadotrópico e somatotrópico foram os mais frequentemente afetados (61,9% e 47,4% respetivamente), sendo poupadas, em mais de 85% dos doentes, as linhagens corticotrópicas e tirotrópicas. Registou-se, ainda, um caso de insuficiência ante-hipofisária global. Quanto à hiperprodução hormonal, constatou-se que cerca de 40% dos doentes, excluídos os macroprolactinomas, registavam valores de hiperprolactinémia ($PRL \geq 20\text{ng/mL}$ e $\leq 500\text{ng/mL}$).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO

Relativamente ao diagnóstico dos doentes estudados, verificou-se, através da clínica e dos estudos laboratoriais elencados, que 81,0% se tratava de adenomas clinicamente não funcionantes. Destes, 61,9% dos doentes não tiveram avaliação anátomo-patológica.

Só 4 (19,1%) doentes foram submetidos a biópsia/cirurgia, tendo-se feito nesses a avaliação imunohistoquímica, e verificado que, com base na classificação da OMS, 3 eram adenomas gonadotrofos (FSH e/ou LH) e 1 adenoma lactotrofo (PRL).

Assim, dentro dos adenomas derivados de uma linhagem celular conhecida, os mais frequentes foram os prolactinomas (n=4; 3 detetados pela clínica e estudo hormonal e 1 por imunohistoquímica), e adenomas gonadotrofos (n=3; todos revelados por imunohistoquímica) e um caso de acromegalia (de diagnóstico clínico-laboratorial).

O diagnóstico dos casos, quer pelos achados clínicos e do estudo bioquímico e hormonal, quer pela avaliação imunohistoquímica, encontra-se elencado nos Gráficos 5 e 6.

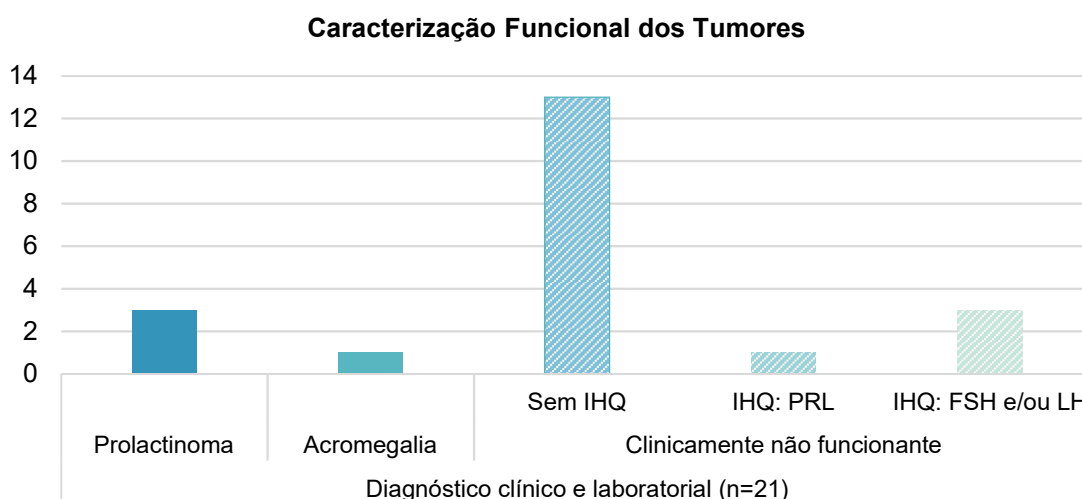


Gráfico 5: Caracterização funcional dos tumores conforme o seu diagnóstico clínico e laboratorial ou pela marcação imunohistoquímica (IHQ), em valores absolutos

Caracterização Funcional dos Tumores

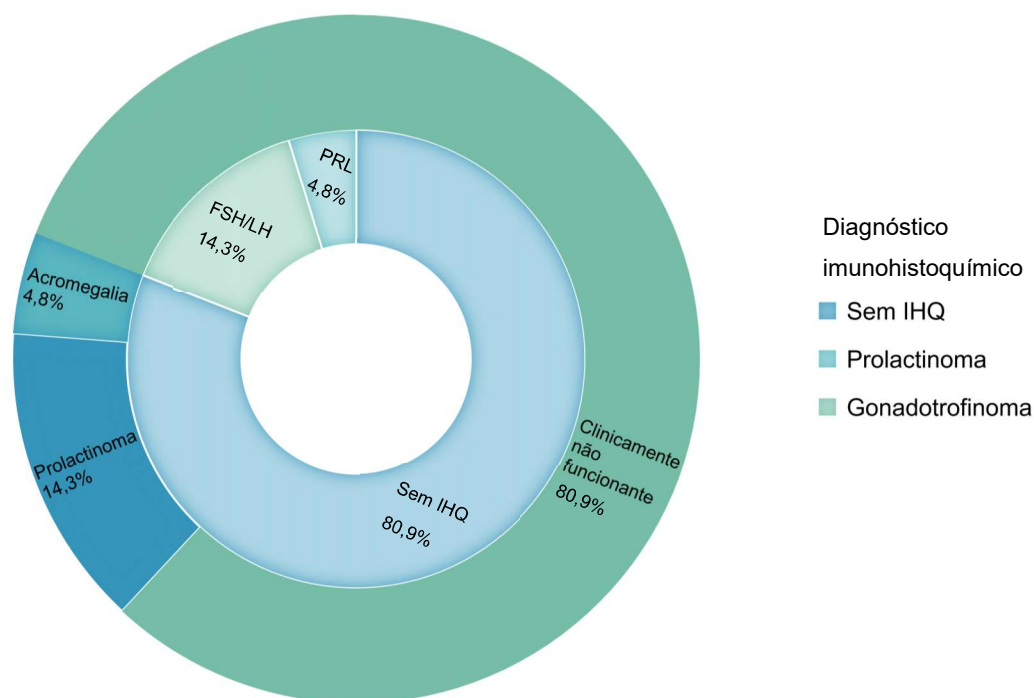


Gráfico 6: Caracterização funcional dos tumores conforme o seu diagnóstico clínico e laboratorial ou pela marcação imunohistoquímica (IHQ), em proporções relativas.

CARACTERÍSTICAS IMAGIOLÓGICAS

A Ressonância Magnética (RM) foi utilizada como método imagiológico de eleição em todos os doentes da população em estudo. As características encontradas estão descritas na Tabela III e Gráfico 7.

Tabela III: Descrição das dimensões dos tumores, obtidas por RM

Dimensão dos Tumores (RM)		
Dimensões	Média ± DP	2,51±1,24 cm
	Intervalo	0,6 – 5 cm
Maior diâmetro	≤10 mm	2 (9,5%)
]10 – 40] mm	14 (66,7%)
	>40 mm	2 (9,5%)
	Macroadenomas sem diâmetro especificado	3 (14,3%)

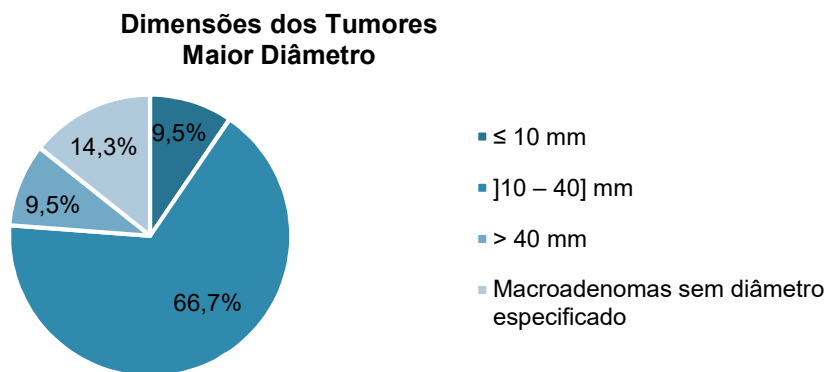


Gráfico 7: Distribuição dos tumores conforme o seu maior diâmetro

O Gráfico 8 apresenta a classificação dos tumores tendo em conta a sua dimensão.

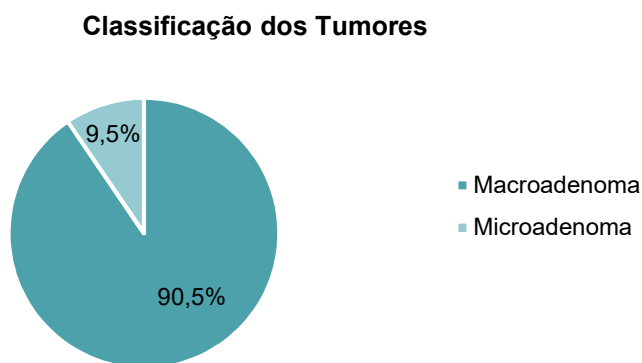


Gráfico 8: Classificação morfológica dos tumores consoante a sua dimensão

Relativamente à extensão/invasão dos tumores, dos 18 macroadenomas em que foi descrita, quase 95,0% demonstravam um crescimento suprasselar e, apenas, cerca de 5,0% se encontrava delimitado à sela túrcica. A extensão/invasão tumoral descreve-se no Gráfico 9. Destes, verificou-se que 9 tinham extensão/invasão supra e parasselar e 1 tinha extensão/invasão supra e infrasselar.

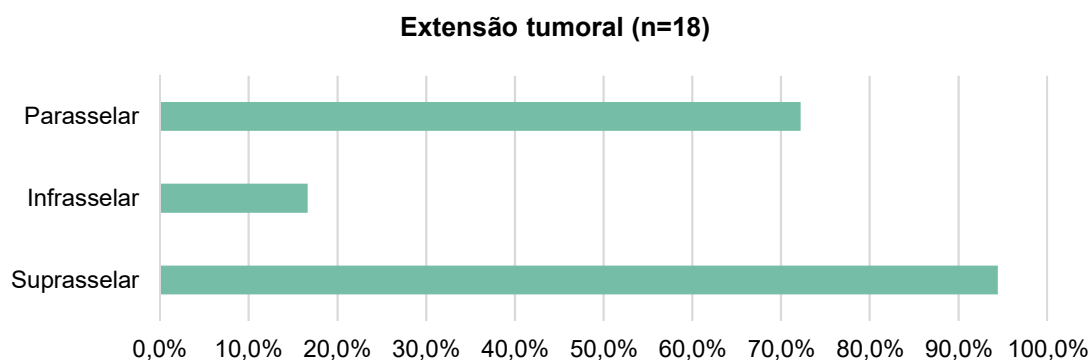


Gráfico 9: Direção da extensão/invasão dos macroadenomas, além da sela túrcica

Foi comparado o tamanho dos tumores entre os doentes sintomáticos e assintomáticos, e, apesar de ter sido encontrada uma diferença na frequência de sintomas neurológicos e oftalmológicos (Gráficos 10 e 11, respetivamente), esta não foi estatisticamente significativa.

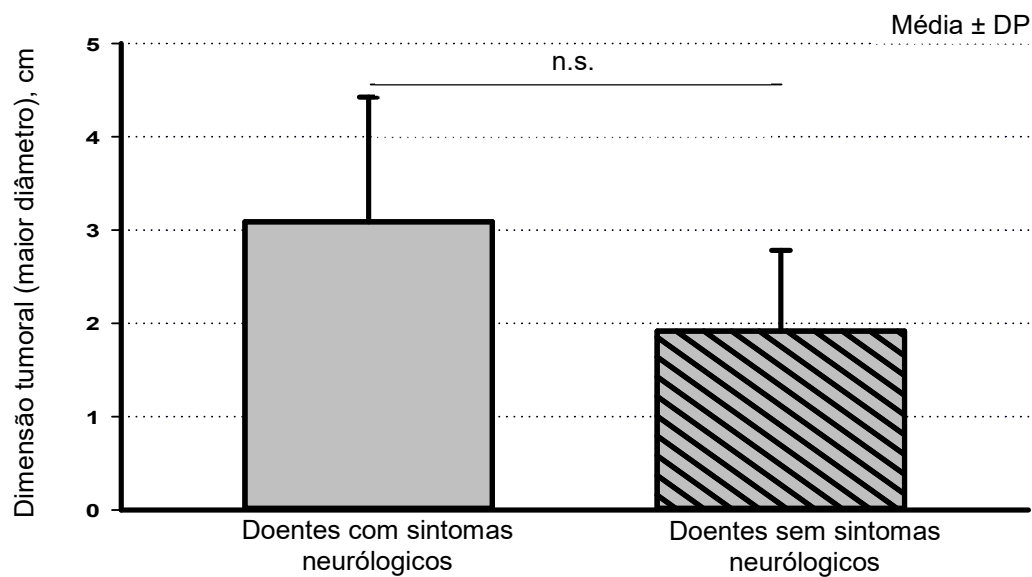


Gráfico 10: Ocorrência de sintomas neurológicos conforme a dimensão tumoral

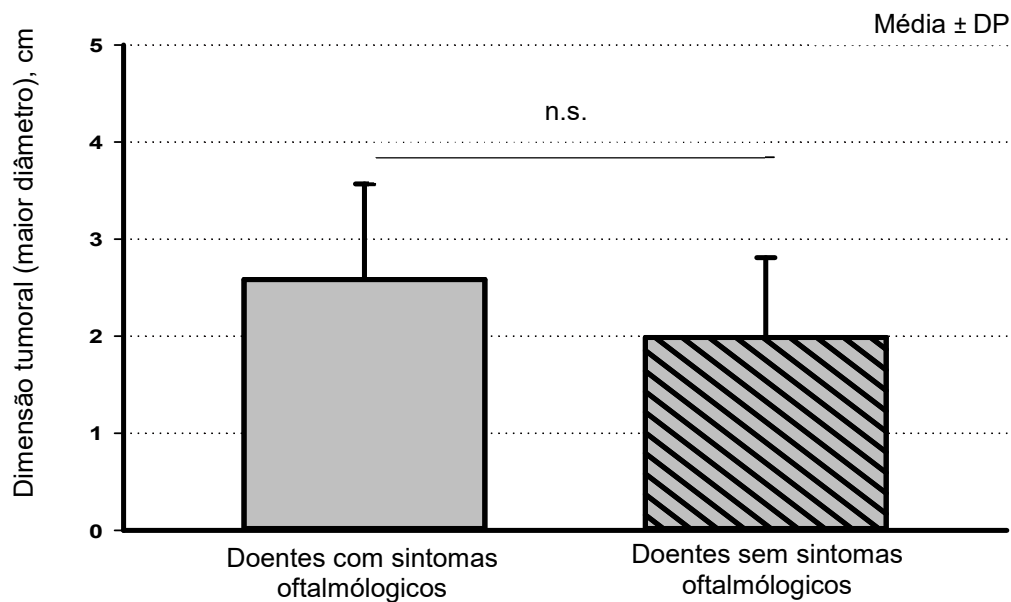


Gráfico 11: Ocorrência de sintomas oftalmológicos conforme a dimensão tumoral

Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na relação entre a dimensão tumoral e a avaliação de alterações no balanço do sódio (hiponatremia) e dos 5 eixos hormonais – insuficiência gonadotrópica, somatotrópica, corticotrópica e tirotrópica e hiperprolactinémia (por inibição dopaminérgica, com exclusão de macroprolactinomas), como é mostrado no Gráfico 12.

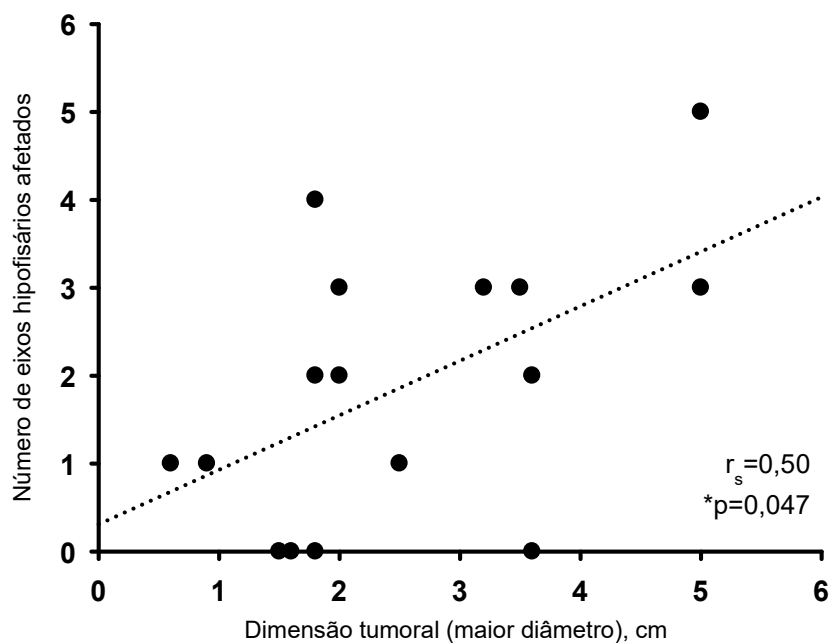


Gráfico 12: Relação entre a dimensão tumoral e o número de eixos hipofisários afetados

TERAPÊUTICA

Dos 21 doentes estudados, foram várias as opções terapêuticas escolhidas; tratamento médico, cirúrgico ou uma combinação de ambos, ou tratamento conservador, com vigilância clínica, oftalmológica e imagiológica. Em nenhum dos casos foi utilizada radioterapia.

A distribuição entre estas alternativas é apresentada na Tabela IV.

Tabela IV: Distribuição das opções terapêuticas

Opções Terapêuticas	
Tratamento Conservador	3 (14,3%)
Tratamento Médico (exclusivamente)	15 (71,4%)
Tratamento Cirúrgico (exclusivamente)	1 (4,8%)
Terapêutica Combinada (Médico + Cirúrgico)	2 (9,5%)

Relativamente ao tratamento médico direcionado ao tumor, optou-se pela utilização de agonistas da dopamina nos 4 prolactinomas (2 com bromocriptina e 2 com cabergolina) e no caso com acromegalia por um ligando dos recetores da somatostatina (lanreótido).

O tratamento médico com agonistas da dopamina foi, também, instituído em 5 dos doentes com hiperprolactinemia não associada a tumor produtor de PRL – bromocriptina (n=3) e cabergolina (n=2).

Quanto ao tratamento médico das insuficiências hipofisárias, realizado em 10 doentes, recorreu-se à terapêutica hormonal de substituição isolada com levotiroxina (n=4) e hidrocortisona (n=3) ou em combinação (n=3).

Os 3 doentes que realizaram cirurgia tinham macroadenomas clinicamente não funcionantes, associados a quadros clínicos com alterações oftalmológicas (n=3) e neurológicas (n=1), tendo sido controlados com RM pós-cirúrgica, verificando-se redução tumoral parcial/subtotal em todos.

SEGUIMENTO

Os resultados, nos casos em que foi possível, foram revistos em 2 momentos – ao diagnóstico e no seguimento, com avaliação da evolução da doença, de duração média de $35,7 \pm 30,3$ meses, num intervalo entre 1 e 96 meses após o diagnóstico.

Clinicamente, apenas se encontraram registos da evolução oftalmológica de 9 doentes, assinalando-se uma melhoria em 3 casos e estabilidade do quadro instalado nos restantes 6, em que as queixas foram sobreponíveis às anteriormente registadas.

Desses 3 doentes que melhoraram, 2 foram tratados por cirurgia, com redução de macroadenomas para tumores infracentimétricos; o terceiro foi um prolactinoma tratado com bromocriptina, sem controlo imagiológico de seguimento.

Relativamente às alterações do estudo bioquímico e hormonal, nos doentes com prolactinomas tratados com agonistas da dopamina, obteve-se apenas o resultado do doseamento da PRL no seguimento em 2 dos doentes com esta patologia, nos quais ocorreu normalização dos valores da hormona, com uma redução superior a 99% em ambos os casos. Quanto ao tratamento médico do doente com acromegalia, a reavaliação hormonal demonstrou a eficácia da terapêutica utilizada, com normalização dos níveis de IGF-1, utilizada para o rastreio desta patologia.

Dos 21 doentes da amostra estudada, foi apenas possível observar em 10 a RM para avaliar a evolução na dimensão dos tumores.

Destes, as dimensões médias foram de $20,3 \pm 0,94$ mm, num intervalo entre [0,8-3,7] mm.

Constatou-se que, inicialmente, estes 10 tumores eram macroadenomas, mas no seguimento, 3 deles passaram a ser infracentimétricos (maior diâmetro ≤ 10 milímetros), como se verifica no Gráfico 13.

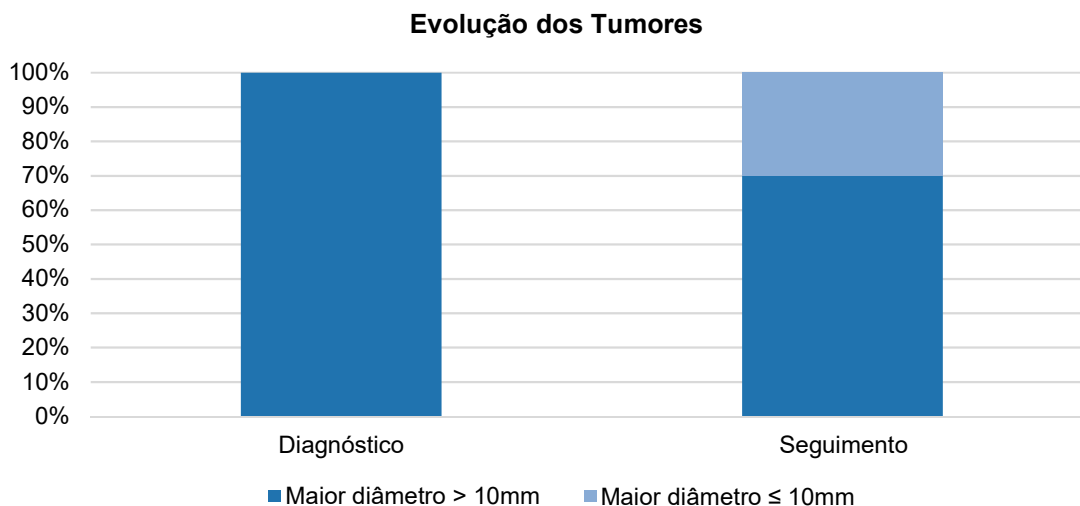


Gráfico 13: Evolução das dimensões tumorais, do diagnóstico ao seguimento

A progressão das alterações imagiológicas com a evolução da doença, de acordo com o tratamento efetuado, pode ser verificada nos Gráficos 14, 15 e 16.

Verificou-se que, de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$), o tratamento cirúrgico teve maior impacto na redução do volume tumoral, com uma redução superior a 25%, comparado com os tratados medicamente, que, em média, tiveram um aumento das dimensões inferior a 5%.

No caso dos prolactinomas tratados medicamente que repetiram controlo imagiológico ($n=2$), não se verificou redução do volume tumoral, havendo, inclusive, num dos casos, um aumento discreto das dimensões, apesar de uma resposta bioquímica favorável.

No caso da acromegalia, não há registos do seguimento imagiológico.

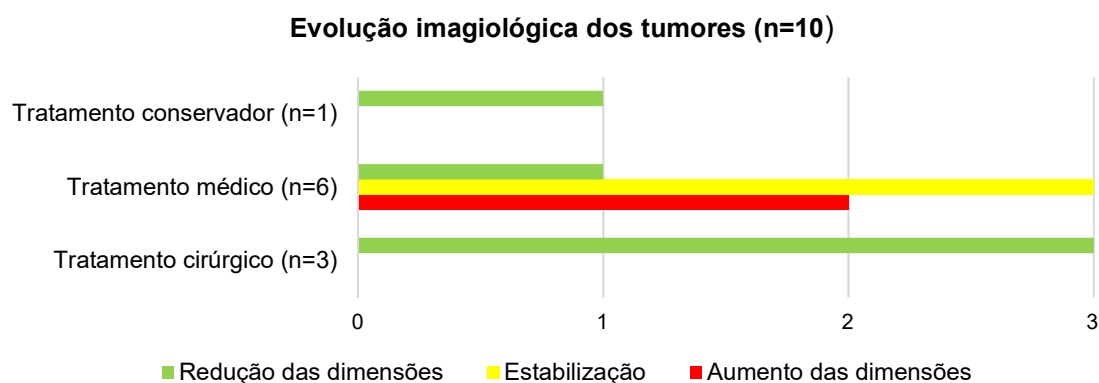


Gráfico 14: Evolução imagiológica da dimensão dos tumores, conforme a opção terapêutica selecionada

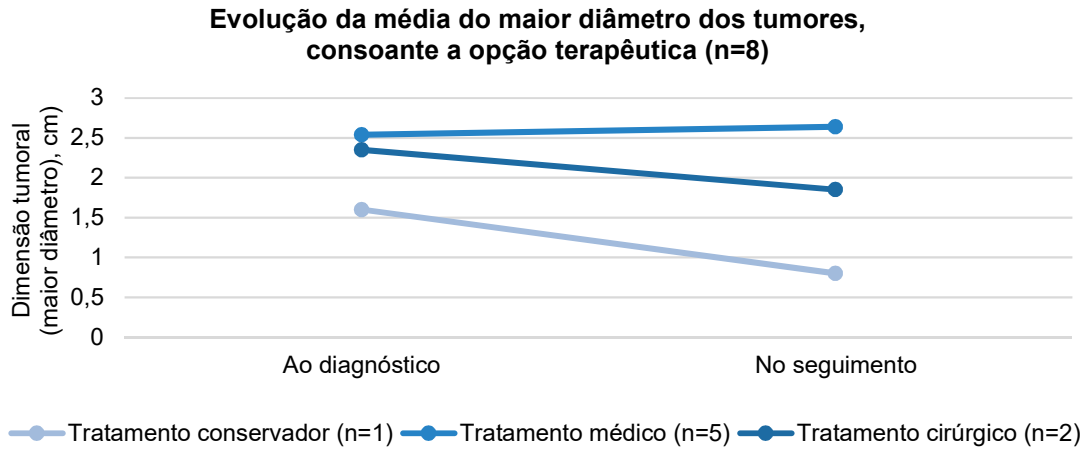


Gráfico 15: Evolução da média do maior diâmetro dos tumores, consoante a opção terapêutica selecionada

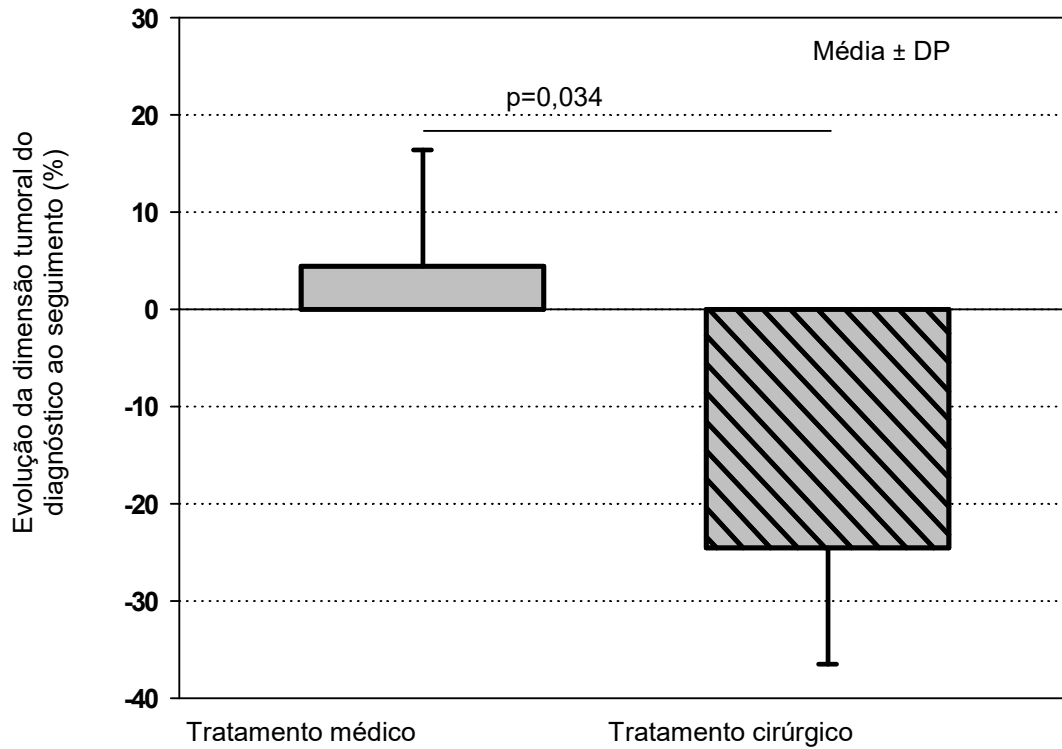


Gráfico 16: Alterações percentuais da dimensão tumoral, do diagnóstico ao seguimento, conforme a opção terapêutica selecionada

DISCUSSÃO

Os tumores da hipófise são uma patologia desafiante devido à complexidade envolvida na sua interação com, virtualmente, toda a homeostasia do organismo¹, sendo a importância do seu estudo reforçada pelo facto de serem a terceira neoplasia intracraniana mais comum^{12,13}, totalizando cerca de 10-25% destas neoplasias³.

A sua classificação foi revista em 2017 pela Organização Mundial de Saúde⁹, encontrando-se esquematizada na Figura 1.

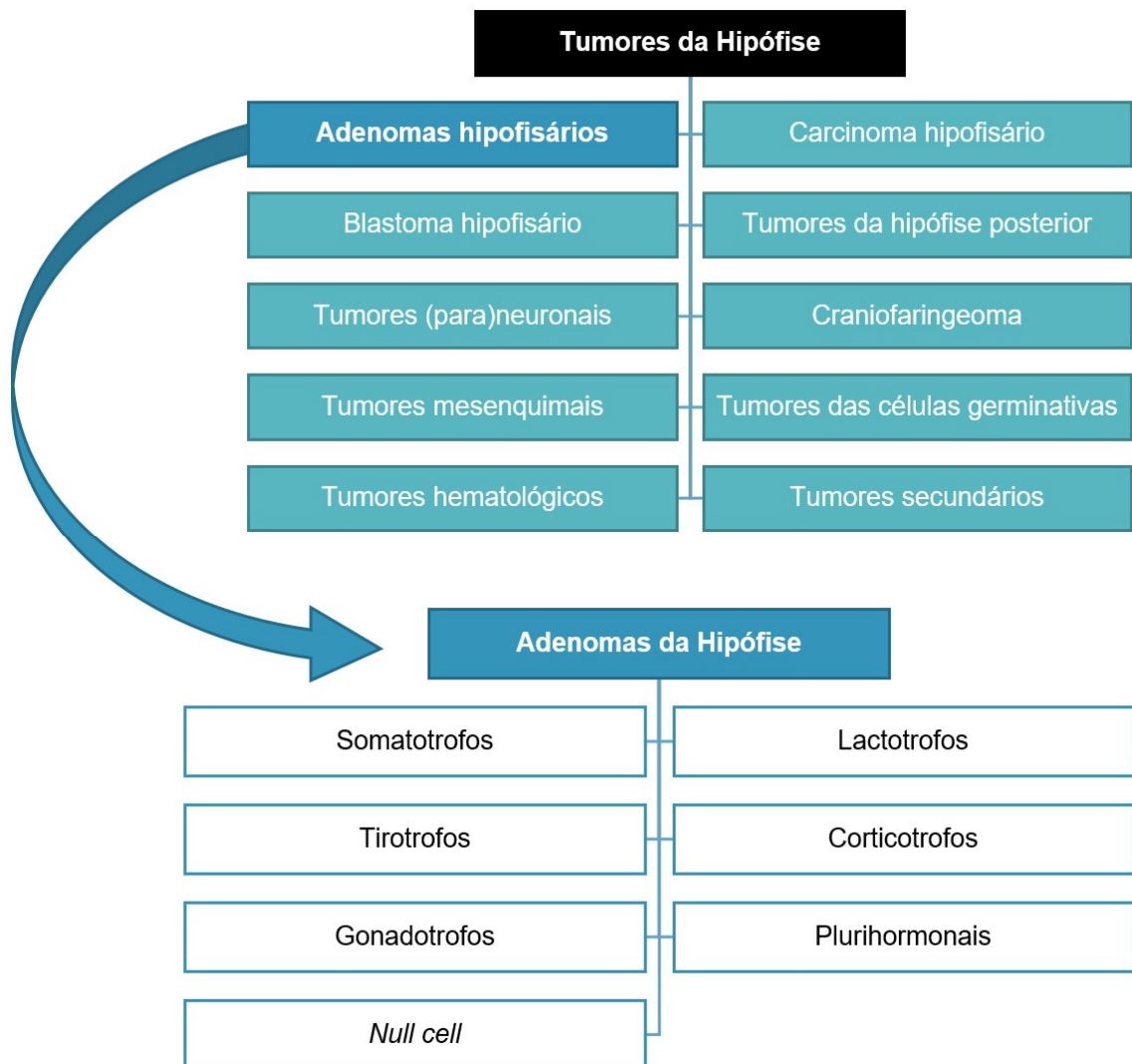


Figura 1: Critérios OMS - Classificação de Tumores da Hipófise (2017)

Assim, pareceu oportuno realizar um estudo da população com adenomas hipofisários, limitado aos doentes de idade igual ou superior a 80 anos, diagnosticados pelo SEDM do CHUC.

LIMITAÇÕES

Os resultados do presente estudo têm de ser orçados à luz de várias limitações, a maior das quais relativa à falta de homogeneidade dos registos clínicos ou de um protocolo de avaliação dos doentes. Por se tratar de um estudo retrospectivo, dependente da revisão dos processos dos doentes, nem sempre foi possível recolher toda a informação necessária, quer acerca da apresentação clínica como dos estudos laboratoriais, que teriam sido essenciais para uma melhor caracterização da amostra.

Nos doentes em que não foi realizada avaliação imunohistoquímica e sem alterações endocrinológicas laboratoriais relevantes, não é possível caracterizar-se com segurança o tipo de tumor nos exames imagiológicos realizados.

Para além disso, a dimensão reduzida da amostra levanta um impeditivo à generalização dos resultados na população geral correspondente.

EPIDEMIOLOGIA

Os tumores da hipófise não são frequentemente considerados uma doença associada ao envelhecimento^{15,16}, mas a sua frequência tem vindo a aumentar nesta faixa etária devido ao aumento da esperança média de vida^{4,5,8}.

Na literatura, a frequência de adenomas hipofisários nos idosos varia entre os 2,0 e os 22,5%⁸, mas é provável que este valor seja subestimado, graças à preponderância dos adenomas não funcionantes⁵, que apresentam manifestações clínicas mais tardias, atrasando o seu diagnóstico.

Verificou-se, ainda, um predomínio de casos no sexo feminino (61,9%), apesar de não haver uma amostra de dimensão considerável para estabelecer uma relação significativa entre o sexo e a patologia em estudo.

CLÍNICA

Macroadenomas da hipófise podem causar sintomatologia pelo seu efeito de massa, como cefaleias ou alterações visuais^{3,5,11}, enquanto que as neoplasias infracentimétricas, que mantêm as suas reduzidas dimensões em 95% dos casos¹, podem não ser reconhecidas clinicamente⁸, sendo este o caso mais frequente, segundo o estudo realizado em autópsia por Kovacs *et al.*¹⁴.

Para além disso, o diagnóstico de tumores da hipófise nesta faixa etária pode ser dificultado pelas alterações frequentes, somáticas e endocrinológicas, associadas ao envelhecimento e à presença de comorbilidades^{15,16}.

Ao contrário do esperado com base em estudos previamente estabelecidos⁴⁻⁶, a maioria dos doentes desta amostra apresentava-se já sintomático ao momento do diagnóstico, que foi, contudo, na maioria dos casos, incidental (61,9%). Dos tumores da hipófise diagnosticados incidentalmente, 61,5% tinham já manifestações atribuíveis a esta patologia.

Noutros artigos em populações semelhantes, os sintomas de défice visual foram a apresentação clínica mais comum^{8,15,16}. Contudo, o mesmo não ocorreu nesta investigação onde as cefaleias foram a manifestação mais típica. Esta diferença pode ser justificada pelos registos incompletos dos resultados do estudo oftalmológico, quando realizado, mas, acima de tudo, devido a alguns fatores de confusão como o aumento da prevalência de doenças oftalmológicas nos idosos (como cataratas, degeneração macular da retina e ambliopia¹⁷), que faz com que a pesquisa de um quadro de compressão quiasmática de origem hipofisária seja tardia¹¹ ou mesmo descartada⁵, atribuindo as alterações encontradas a outras condições visuais.

As manifestações clínicas do hipopituitarismo raramente são reconhecidas nos idosos, quer por dificuldade no diagnóstico diferencial com o processo de envelhecimento, quer por serem mascaradas por condições crónicas comuns nesta faixa etária^{15,17}. Sintomas de deficiência gonadal, como impotência, também são reportados com menor frequência na população mais velha. Nas mulheres desta faixa etária, pós-menopáusicas, esta alteração não produz manifestações tão evidentes como em gerações mais novas, pré-menopáusicas, com queixas de amenorreia secundária¹⁵. Ainda assim, a clínica atribuível às insuficiências pituitárias cursa com uma diminuição significativa da qualidade de vida^{4,5}, que, especialmente nesta faixa etária, se deve procurar manter, sempre que possível.

DIAGNÓSTICO

Tal como neste estudo, os tumores mais frequentemente encontrados, noutras amostras de idades equivalentes às desta investigação, foram os adenomas clinicamente não funcionantes¹¹, manifestados por compressão quiasmática tardia e de progressão lenta até se iniciar um quadro clínico evidente^{15,16}.

Os adenomas hipofisários funcionalmente ativos mais frequentes são os prolactinomas^{10,18}, uma hipótese também concordante com os resultados obtidos na população octogenária diagnosticada no CHUC, em que foram detetados em 19,0% dos casos.

Verificou-se, ainda, como esperado⁸, uma frequência semelhante de adenomas gonadotrofos (14,2%), que, apesar de clinicamente silenciosos, foram diagnosticados pela avaliação imunohistoquímica – assim, a sua prevalência poderá ser mais relevante do que a encontrada, uma vez que os tumores não submetidos a cirurgia e, subseqüentemente, a estudo

etiológicos, poderão marcar para gonadotropinas ou fatores de transcrição gonadotrofos, mas são tidos como adenomas clinicamente não funcionantes⁴.

Para além da possível vertente hipersecretora, os adenomas hipofisários podem também surtir insuficiências hormonais¹⁰, como se descreveu neste estudo. A insuficiência mais frequente repercutiu-se no eixo gonadotrópico, presente em mais de metade dos casos, que, devido à sua faixa etária, passou despercebida em termos sintomáticos. O mesmo ocorreu com o eixo somatotrópico, alterado em cerca de metade dos doentes deste estudo, com base apenas nos doseamentos basais, que fisiologicamente são mais baixos nos idosos⁵. Um diagnóstico mais fidedigno poderia ter sido efetuado com recurso a estudos dinâmicos¹⁹, já que é possível que haja um subdiagnóstico desta insuficiência, visto a função somatotrópica ser a mais precocemente alterada em danos da hipófise¹⁸.

Os eixos tiroideu e cortico-suprarrenal são os menos frequentemente alterados⁵. Concordantemente, neste estudo, estas linhagens foram, também, as mais poupadas, descritas apenas insuficiências em cerca de 15% dos casos. A sua deteção deve, contudo, levar a uma correção atempada e ao início de terapêutica hormonal de substituição, uma vez que se tratam de condições potencialmente fatais, especialmente nesta faixa etária¹⁷. A hiponatremia esteve presente em 15,8% dos doentes, associado a situações de hipopituitarismo que pode cursar com maior gravidade e pior prognóstico nesta faixa etária, mais sensíveis aos distúrbios hidroeletrólíticos^{20,21}.

Em relação às dimensões, ao momento do diagnóstico, mais de 90% dos tumores apresentava-se como macroadenoma, muitos dos quais com extensão/invasão extrasselar, como seria expectável por estudos anteriores^{8,13}. Demonstrou-se ainda que as dimensões tumorais se correlacionam com o número de eixos endocrinológicos envolvidos, resultando em maiores insuficiências (e conseqüentemente, conseqüências sistémicas) quanto maior for o adenoma hipofisário. Para além disso, tal como esperado, verificou-se que tumores de maiores dimensões tendem a provocar mais sintomas neurológicos e oftalmológicos^{3,4,11}, apesar da diferença estabelecida não ser estatisticamente significativa, possivelmente devido ao reduzido número de elementos da amostra.

TRATAMENTO

O tratamento deve ser estipulado em função do estudo do doente, das suas comorbilidades, esperança média de vida e dos potenciais efeitos adversos dos possíveis tratamentos a implementar, sendo por isso a terapêutica conservadora uma opção viável.^{4,19} Uma atitude vigilante pode ser inclusive preferencial na resposta a microadenomas ou macroadenomas incidentais sem repercussão oftalmológica ou evidência de hipopituitarismo¹⁸.

Nos tumores diagnosticados como prolactinomas, tratados com agonistas dopaminérgicos⁵, naqueles em que se pôde comparar o doseamento da PRL ao diagnóstico e no seguimento, verificou-se uma redução dramática com normalização dos valores desta hormona, reforçando o interesse destes agentes nesta patologia; contudo não houve a diminuição do volume tumoral esperada, face à redução laboratorial significativa encontrada.

Segundo um estudo multicêntrico francês de 2017, apenas 1,8% dos prolactinomas cresceram com o tratamento médico dirigido. Segundo Eroukhmanof, nos casos em que houve aumento do volume tumoral, apesar da normalização da PRL, constatou-se a ocorrência de alterações hemorrágicas do tumor, assintomáticas²², não descritas no processo clínico ou relatório imagiológico do doente deste estudo.

A administração de agonistas da dopamina em adenomas não funcionantes, ainda que controversa na literatura^{4,15,16}, tem como intuito tentar atrasar a progressão, devendo ser ponderada para além dos prolactinomas – apesar de não haver uma redução volumétrica constatável com a utilização destes agentes, verifica-se uma estabilização, que pode ou não ser atribuída a esta opção terapêutica. Em termos laboratoriais, também se verificou uma normalização dos valores de PRL com a utilização destes agentes na hiperprolactinemia não associada a macroadenomas.

Comparativamente aos agonistas dopaminérgicos no prolactinoma, na acromegalia, a utilização da terapêutica médica tem um papel menos reconhecido, devendo, quando há condições para tal, preconizar-se como primeira linha o tratamento cirúrgico⁵. Ainda assim, o lanreótido provou ser útil no controlo analítico do doente diagnosticado com esta patologia, com normalização dos doseamentos hormonais respetivos.

As insuficiências hipofisárias exigem especial atenção no momento de estabelecer um plano terapêutico, especialmente se houver afeção das linhagens tirotrópica e corticotrópica, com a instituição atempada e eficaz de substituição hormonal^{5,6}.

A cirurgia transesfenoidal nos doentes idosos com compressão quiasmática provou ser, como esperado, um procedimento efetivo e bem tolerado^{15,16}, não sendo apenas a idade um fator preditor de prognóstico na cirurgia eletiva para tumores intracranianos¹⁵⁻¹⁷. Neste estudo, não só todos os doentes submetidos a cirurgia sobreviveram, como apresentaram resultados positivos na evolução imagiológica, com repercussão em estabilização ou melhoria das manifestações oftalmológicas. Ainda assim, devido ao seu carácter invasivo, deve ser oferecida apenas em doentes com condições cirúrgicas e compromisso visual muito significativo¹⁵, que justifiquem os riscos/benefícios¹⁷ do procedimento.

Segundo os estudos de Cohen e outras investigações, raramente há indicação para radioterapia adjuvante⁵ devido à esperança média de vida limitada e ao crescimento insidioso

dos tumores^{4,15}, não tendo sido nunca objetivada como opção terapêutica para os doentes deste estudo.

Nesta faixa etária, a decisão terapêutica deve incidir fundamentalmente na premissa *Primum non nocere*, com a escolha de tratamento a traduzir o melhor para o indivíduo como um todo e não dirigido exclusivamente ao melhor resultado face ao tumor.

CONCLUSÕES

Foi realizado um estudo retrospectivo por análise sistemática de processos clínicos de uma amostra de 21 doentes, de idade igual ou superior a 80 anos, diagnosticados no SEDM do CHUC, com adenoma hipofisário, à luz das suas manifestações clínicas, resultados laboratoriais, achados imagiológicos e terapêutica e seguimento.

Apesar do diagnóstico incidental em cerca de 70% destes tumores, 81,0% já apresentava manifestações clínicas atribuíveis aos adenomas hipofisários. Este aspeto pode refletir uma possível desvalorização das manifestações clínicas encontradas nos doentes idosos, levando a um diagnóstico tardio desta neoplasia.

A apresentação clínica da doença caracterizou-se por manifestações, maioritariamente, oftalmológicas e neurológicas. As alterações clínicas do foro endocrinológico foram menos frequentes, devido ao carácter aparentemente não secretor da maioria dos adenomas.

De facto, mais de 60% dos tumores encontrados foram adenomas clinicamente não funcionantes, destacando-se, dos restantes, a maior frequência de prolactinomas e adenomas gonadotrofos. Contudo, também a hipoprodução de outras linhagens é uma associação recorrente a estes tumores, especialmente com insuficiência dos eixos gonadotrópico e somatotrópico, sendo poupadas as linhagens corticotrópicas e tirotrópicas. Também a homeostasia do sódio pode ser afetada, devendo a hiponatremia ser pesquisada como possível fator de agravamento do prognóstico. Excluídos os macroprolactinomas, foi encontrada hiperprolactinémia em 40% dos doentes.

Relativamente às dimensões, aliás, verificou-se um predomínio significativo de macroadenomas, e constatou-se ainda que 85% dos tumores da amostra apresentavam extensão/invasão extrasselar. Confirmou-se ainda uma relação entre o aumento do volume tumoral e a clínica induzida pelo seu efeito de massa bem como pelo número de eixos hipofisários afetados – insuficiência das linhagens gonadotrópica, somatotrópica, tirotrópica, corticotrópica, hiperprolactinémia – e hiponatremia.

O tratamento deve ser individualizado perante as características do tumor, mas acima de tudo, do doente em estudo, como um todo, precavendo não só a terapêutica à neoplasia propriamente dita, mas às complicações sintomatológicas inerentes à mesma.

É essencial reter a importância desta patologia hipofisária como uma potencial causa tratável de hipopituitarismo e revertível de perda de visão nos idosos, complicações com grave impacto na qualidade de vida e autonomia que, portanto, devem ser evitadas ou controladas sempre que possível.

Para tal, o desafio está na procura de uma amostra mais significativa, nomeadamente, em aliança com outros centros especializados, e desenvolver a homogeneização de um protocolo de investigação e seguimento dos doentes com tumores hipofisários, com o intuito de preconizar um diagnóstico mais precoce e, conseqüentemente, a instituição atempada de um tratamento mais eficaz.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Leonor Gomes, por toda a colaboração, profissionalismo e constante disponibilidade que sempre me dispensou, bem como pela metodologia pedagógica e excelência ao nível científico com que abordou cada fase deste trabalho.

Ao Dr. Nelson Cunha, pelo imprescindível auxílio no tratamento e interpretação da base de dados recolhida.

Ao Porto, ao ICBAS, a Coimbra, à FMUC, a Malta, à Hungria e a tudo o que daí surgiu.

Aos meus amigos – o melhor que Coimbra me deu, o melhor que de Coimbra ficará.

Aos Noversas.

À minha família – à minha mãe, pela correção gramatical de cada parágrafo e por todos os snacks de madrugada, ao longo destes 7 anos de faculdade; ao meu pai, que trabalha nos computadores (um emprego, talvez, com mais saída), que me incutiu muito do que permitiu acelerar a escrita deste trabalho; à minha irmã, por ser o melhor reflexo da incondicionalidade que une a nossa *família pequenina*.

BIBLIOGRAFIA

1. Gomes MLV. Tumores da Hipófise: Contribuição do estudo clínico e molecular para o conhecimento da patogenia e comportamento biológico dos tumores clinicamente não funcionais [Tese de Doutoramento]: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2011.
2. Asa S. Practical Pituitary Pathology. What Does the Pathologist Need to Know? Arch Pathol Lab Med. 2008;132:1231-40.
3. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3717-26.
4. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(5):625-38.
5. Minniti Gea. Pituitary tumours in the elderly. European Journey of Endocrinology 2005;153(6):723-35.
6. Wichers-Rother M, Hoven S, Kristof RA, Bliesener N, Stoffel-Wagner B. Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004;112(6):323-7.
7. População residente (Série longa, início 1970 - N.º) por Sexo e Idade; Anual [Internet]. INE - Instituto Nacional de Estatística. 2013 [cited 03-01-2019]. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0001223&selTab=tab0.
8. Kurosaki M, Saeger W, Ludecke DK. Pituitary tumors in the elderly. Pathol Res Pract. 2001;197(7):493-7.
9. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. Acta Neuropathol. 2017;134(4):521-35.
10. Melmed S. Pituitary tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(1):1-9.
11. Kinoshita Y, Kurisu K, Arita K. Nonfunctioning pituitary adenomas in elderly patients. J Clin Neurosci. 2018;53:127-31.
12. Kuratsu J, Ushio Y. Epidemiological study of primary intracranial tumours in elderly people. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63(1):116-8.
13. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. Neurosurgery. 2006;59(2):341-53; discussion -53.

14. Kovacs K, Ryan N, Horvath E, Singer W, Ezrin C. Pituitary adenomas in old age. *J Gerontol.* 1980;35(1):16-22.
15. Cohen DL, Bevan JS, Adams CB. The presentation and management of pituitary tumours in the elderly. *Age Ageing.* 1989;18(4):247-52.
16. Benbow SJ, Foy P, Jones B, Shaw D, MacFarlane IA. Pituitary tumours presenting in the elderly: management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(6):657-60.
17. Marengo HAea. Surgical treatment of NFPM by EEA in the elderly. *Arquivo Neuropsiquiatria.* 2015;73(9):765-9.
18. Feldkamp Jea. Incidental Pituitary Lesions. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:109-13.
19. Aken MO. Diagnosis and treatment of hypopituitarism. *Pituitary.* 2006;8:183-91.
20. Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res.* 2007;5(4):228-37.
21. Nishizawa S, Yokoyama T, Yokota N, Ohta S. Preoperative hyponatremia as a clinical characteristic in elderly patients with large pituitary tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2000;40(5):249-54; discussion 54-5.
22. Eroukhmanoff J, Tejedor I, Potorac I, Cuny T, Bonneville JF, Dufour H, et al. MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(3):323-8.

ANEXO

A casuística deste trabalho foi integrada na preparação de um trabalho do SEDM-CHUC (Poster com Discussão Oral) apresentado, em janeiro de 2019, no Congresso Português de Endocrinologia: 70ª Reunião Anual da SPEDM – Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, cujo resumo se acrescenta em anexo.



PROGRAMA

**70^a REUNIÃO ANUAL
DA SPEDM**

**2019 CONGRESSO
PORTUGUÊS DE
ENDOCRINOLOGIA**

24 A 27 DE JANEIRO DE 2019
Forum Braga / BRAGA

 **SPEDM**
SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ENDOCRINOLOGIA,
DIABETES E METABOLISMO
www.spedm.pt

11H30/12H00	<p>GRUPO 24 HIPÓFISE Moderadora: <i>Joana Couto (Coimbra)</i></p> <p>P 093 TUMORES DA HIPÓFISE DIAGNOSTICADOS EM OCTOGENÁRIOS – IMPLICAÇÕES CLÍNICAS Autores: <i>Nelson Cunha, Leonor Gomes, Adriana Lages, Mara Ventura, Lúcia Fadiga, Diana Catarino, Diana Silva, Joana Guiomar, Francisco Carrilho.</i></p> <p>P 094 SÍNDROME DE SHEEHAN: UMA FORMA GRAVE DE APRESENTAÇÃO Autores: <i>Olga Gutu, António Afonso, Ana Agapito.</i></p> <p>P 095 MACROADENOMA HIPOFISÁRIO: DIFICULDADES NO SEGUIMENTO Autores: <i>Ana Palha, Amets Sagarrabay, Fernando Fonseca, Luís Cerqueira, Manuela Mafra, Ana Agapito.</i></p>
12H00/12H30	<p>CONFERÊNCIA IV Auditório Celestino da Costa</p> <p>"THE EFFECTS OF CUSHING'S DISEASE ON THE BRAIN" <i>Alberto Pereira (Leiden)</i> Moderadores: <i>Pedro Marques (Lisboa) e Ana Agapito (Lisboa)</i></p> <p>CONFERÊNCIA V Auditório Celestino da Costa</p> <p>"CVOT: WHERE DO WE GO FROM HERE?" <i>Itamar Raz (Jerusalém)</i> Moderadores: <i>Francisco Carrilho (Coimbra) e Helena Cardoso (Porto)</i></p>

TUMORES DA HIPÓFISE DIAGNOSTICADOS EM OCTOGENÁRIOS – IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Nelson Cunha¹, Leonor Gomes^{1,2}, Adriana Lages^{1,2}, Mara Ventura^{1,2}, Lúcia Fadiga¹, Diana Catarino¹, Diana Silva¹, Joana Guiomar¹, Francisco Carrilho¹

¹ Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – EPE

² Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população tem trazido novos desafios no diagnóstico e tratamento de várias doenças. Apesar dos tumores da hipófise não serem uma patologia habitualmente relacionada com a idade avançada, o aumento da esperança de vida tem permitido este diagnóstico em faixas etárias pouco habituais.

OBJETIVO

Caracterizar os tumores da hipófise diagnosticados em doentes com idade ≥ 80 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo que incluiu doentes com o diagnóstico de um tumor da hipófise com idade igual ou superior a 80 anos observados em consulta de endocrinologia entre outubro de 2017 e outubro de 2018. Os dados foram recolhidos através da consulta dos processos clínicos.

RESULTADOS

Foram incluídos 23 doentes, 57% do sexo feminino (n=13) com uma média de idade ao diagnóstico de 83,3±2,2 anos. 78% foram considerados incidentalomas (n=18) e os diagnósticos clínicos foram: 78% tumores clinicamente não funcionantes (TCNF) (n=18), 17% prolactinomas (PRLomas) (n=4), 4% acromegalia (ACRO) (n=1). 91,3% eram macroadenomas (n=21) com uma média do diâmetro máximo de 2,65±1,07cm, 95% com componente suprasselar, 45% com extensão aos seios cavernosos e 15% infrasselar. 60% dos doentes apresentavam sintomas neurológicos, 50% sintomas oftalmológicos e 10% sintomas endócrinos. Em 70% dos doentes foi diagnosticado algum grau de hipopituitarismo, sendo que 13% tinha insuficiência ante-hipofisária global (n=3). A avaliação campimétrica foi realizada apenas em 43,5% dos doentes, por limitações relacionadas com a idade e nestes foram evidenciados défices visuais em 90% dos doentes (n=9). Quatro doentes (13%) com o diagnóstico de TCNF foram submetidos a remoção do adenoma por via transesfenoidal e a imunohistoquímica mostrou tratar-se de adenomas gonadotrofos. Não se observou melhoria da função endócrina em nenhum doente e em 3 houve uma melhoria na avaliação oftalmológica. Treze doentes (56,5%) foram tratados com agonistas da dopamina (8 TCNF, 4 PRLomas, 1 ACRO), 54% com bromocriptina com uma dose mediana de 2,5mg/dia e 46% com cabergolina com uma dose mediana de 1mg/semana, com melhoria do hipogonadismo em 2 doentes (1PRLoma, 1TCNF). O doente com acromegalia foi tratado também com lanreotido. Durante o seguimento 2 doentes sobre tratamento conservador desenvolveram insuficiência cortico-suprarrenal e 4 faleceram no decurso do seguimento.

CONCLUSÃO

Estes dados mostram que a maioria dos tumores da hipófise diagnosticados em octogenários foram macroadenomas clinicamente não funcionantes, identificados em exames de imagem requisitados por outros motivos. Apesar do diagnóstico incidental, 80% tinha sintomas neurológicos-oftalmológicos e/ou endócrinos. Apenas 5 doentes (21,7%) tinham tumores clinicamente funcionantes (4 prolactinomas e 1 acromegalia), não tendo sido efetuado nenhum diagnóstico de doença de Cushing. A presença de sintomas poucos específicos e a sua difícil valorização associada à elevada prevalência de algum grau de hipopituitarismo demonstra a importância da sua identificação e instituição de tratamento substitutivo atempado de forma a evitar desfechos potencialmente fatais nesta faixa etária.