

ADENOMA ATÍPICO DA HIPÓFISE OU CORTICOTROFINOMA MALIGNO?

Márcia ALVES, Isabel PAIVA, Francisco BELO, Olinda REBELO, Margarida BASTOS, Manuela CARVALHEIRO

SUMMARY

Os tumores hipofisários classificam-se em adenomas típicos, atípicos ou carcinomas. O carcinoma corresponde a 0,2% dos tumores hipofisários e define-se pela presença de metástases. Apresenta-se frequentemente como macroadenoma invasivo e secretor, evidenciando características de malignidade ab initio ou ao longo do tempo. O índice proliferativo (Ki-67) elevado e a imunomarcação para a proteína p53 são comuns e indicadores de agressividade. Apresenta-se o caso de um homem de 58 anos, com incidentaloma selar invasivo. O estudo hormonal mostrou falência gonadal, tiroideia e somatotrófica, com elevação da corticotrofina (ACTH) e cortisol. Foi realizada cirurgia transesfenoidal, cuja histologia mostrou tratar-se de um corticotrofinoma típico. As sucessivas recorrências ao longo de 10 anos motivaram cinco reintervenções cirúrgicas e radioterapia. Após a 3ª cirurgia verificou-se atipia celular, Ki-67 de 27% e positividade para p53. Posteriormente, surgiram lesões suspeitas de metástases ganglionares e pulmonares, sendo a biópsia ganglionar inconclusiva. O doente faleceu antes da quimioterapia. Neste caso, a perda progressiva de diferenciação chama a atenção para a necessidade de diagnóstico precoce, tratamento atempado e agressivo.

RESUMO

PITUITARY ATYPICAL ADENOMA OR MALIGNANT CORTICOTROPHINOMA?

Pituitary tumors are classified into typical adenomas, atypical adenomas or carcinomas. Carcinoma represents 0.2% of pituitary tumors and is defined by the presence of metastases. It often presents as invasive and secreting macroadenoma, showing features of malignancy ab initio or over time. The high proliferative index (Ki-67) and immunostaining for p53 protein are common indicators of aggressiveness. We report a 58 years old male with invasive sellar incidentaloma. The hormonal study showed gonadal, thyroid, and somatotrophic failure, with increase of corticotropin (ACTH) and cortisol. Transsphenoidal surgery was performed and histology revealed a typical corticotrophinoma. The successive recurrences over 10 years led to five surgical reoperation and radiotherapy. After the third surgery, cellular atypia, Ki-67 of 27% and immunostaining for p53 were revealed. Subsequently, there were lesions suspicious of metastases (lung and lymph nodes), but the biopsy of the lymph nodes was inconclusive. The patient died before chemotherapy. In this case, the progressive loss of differentiation points to the need for early diagnosis, timely and aggressive treatment.

M.A., I.P., F.B., O.R., M.B., M.C.: Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal
F.B.: Serviço de Neurocirurgia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal
O.R.: Laboratório de Neuropatologia. Serviço de Neurologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal

INTRODUÇÃO

Os tumores hipofisários apresentam uma prevalência elevada, estimada em 16,7% na população geral (14,4% em estudos de autópsia; 22,5% em estudos imagiológicos)¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica-os com base na imunohistoquímica, que se tornou o *gold standard* do diagnóstico. Segundo esta organização, existem apenas três tipos de tumores primários da hipófise: adenomas típicos (ICD 8272/0), adenomas atípicos (ICD 8272/1) e carcinomas (ICD 8272/3)².

São ainda classificados de acordo com o diâmetro, em microadenomas ou macroadenomas (se diâmetro igual ou superior a 10 mm); e com a expressão hormonal, em não secretores ou secretores (prolactinomas, corticotrofinomas, somatotrofinomas, tirotrofinomas, gonadotrofinomas ou plurihormonais).

Os adenomas típicos podem ser bem delimitados ou invasivos. Consideram-se assim quando crescem para qualquer uma das estruturas anatómicas vizinhas, ocorrendo em cerca de 50% dos casos³.

Classificam-se como adenomas atípicos os que têm crescimento invasivo para as estruturas peri-selares, índice mitótico elevado, índice proliferativo (Ki-67) superior a 3% e imunorreatividade nuclear intensa para a proteína p53⁴. Apesar da invasão local não ser critério de malignidade, os tumores invasivos, típicos ou atípicos, podem comportar-se de forma agressiva.

Para classificar um tumor hipofisário em carcinoma é necessária a presença de metástases em órgãos distantes ou sistema nervoso central, de forma não contígua à lesão primária⁵. A invasão cerebral contígua não é aceite como critério de malignidade.

Os carcinomas da hipófise são raros, representando 0,2% dos tumores hipofisários. Apenas estão descritos cerca de 150 casos na literatura⁶, o que limita o conhecimento acerca do seu diagnóstico, etiologia, terapêutica e prognóstico. A maioria apresenta-se como macroadenomas secretores, frequentemente de ACTH e prolactina⁷, apesar de todos os tipos histológicos e padrões de secreção estarem representados. Apesar de não ser patognomónico, estes tumores geralmente apresentam índices de proliferação celular superiores aos dos adenomas (típicos e atípicos), sendo um Ki-67 superior a 10% muito sugestivo de malignidade⁵. O carácter maligno pode manifestar-se *ab initio* ou resultar da evolução de adenomas típicos ao longo do tempo. Habitualmente existe um período de latência antes do diagnóstico de carcinoma, que é variável em função do tipo histológico: em média 9,5 anos para os corticotrofinomas e 4,7 anos para os prolactinomas⁵⁻⁷. Após a confirmação de malignidade, o prognóstico é reservado, com sobrevida de um ano em cerca de dois terços dos doentes⁷. As terapêuticas actualmente disponíveis (cirurgia, radioterapia e quimio-

terapia) são limitadas e ineficazes, raramente alterando a história natural da doença. A quimioterapia sistémica (temozolomide, lomustine, 5-fluorouracilo) foi utilizada em alguns casos (8,9), sem resultados positivos a longo prazo. Apesar disso, e na ausência de outra terapêutica, estes fármacos continuam a ser utilizados nos tumores agressivos e malignos.

CASO CLÍNICO

B. D. N., género masculino, de 58 anos de idade, com antecedentes de obesidade, hipertensão e dislipidemia, deu entrada no Serviço de Urgência dos HUC em Março de 1999 com afasia de expressão e discreta lateralização motora direita. Foi realizada TAC-CE que, além da lesão

Quadro 1

Prova de estimulação com GnRH (Abril 1999)				
Tempo (minutos)	FSH (mUI/mL) (VR: <15)	LH (mUI/mL) (VR: <9,0)	Testosterona total (ng/mL) (VR: 2,7 - 11)	PRL (ng/mL) (VR: <18)
0	1,2	0,9	1,1	6,9
20	1,6	1,0		
60	1,5	1,2		

Quadro 2

Prova de estimulação com TRH (Abril 1999)			
Tempo (minutos)	TSH (μUI/mL) (VR: 0,3-3,0)	T4L (ng/%) (VR: 0,6-1,8)	T3L (pg/%) (VR: 220-550)
0	0,6	0,6	197
20	0,9		
60	0,9		

Quadro 3

Prova de estimulação com CRH				
	Maio 1999 (pré-operatório)		Setembro 1999 (pós-operatório)	
Tempo (minutos)	ACTH (pg/mL) (VR: 9-52)	Cortisol (μg/dL) (VR: 5-25)	ACTH (pg/mL) (VR: 9-52)	Cortisol (μg/dL) (VR: 5-25)
-15	408	34	44	1,0
0	355	37	44	1,4
15	1452	38	150	1,9
30	3188	35	261	4,3
45	4568	39	339	7,2
60	4646	39	398	8,4
90	3756	50	68	9,1
120	2013	47	14	5,2



Fig. 1- RM-CE (Março de 1999): lesão intra, infra e supra-selar, com 24 x 19 x 17 mm de diâmetro, desvio do quiasma óptico e extensão para o seio esfenoidal esquerdo.

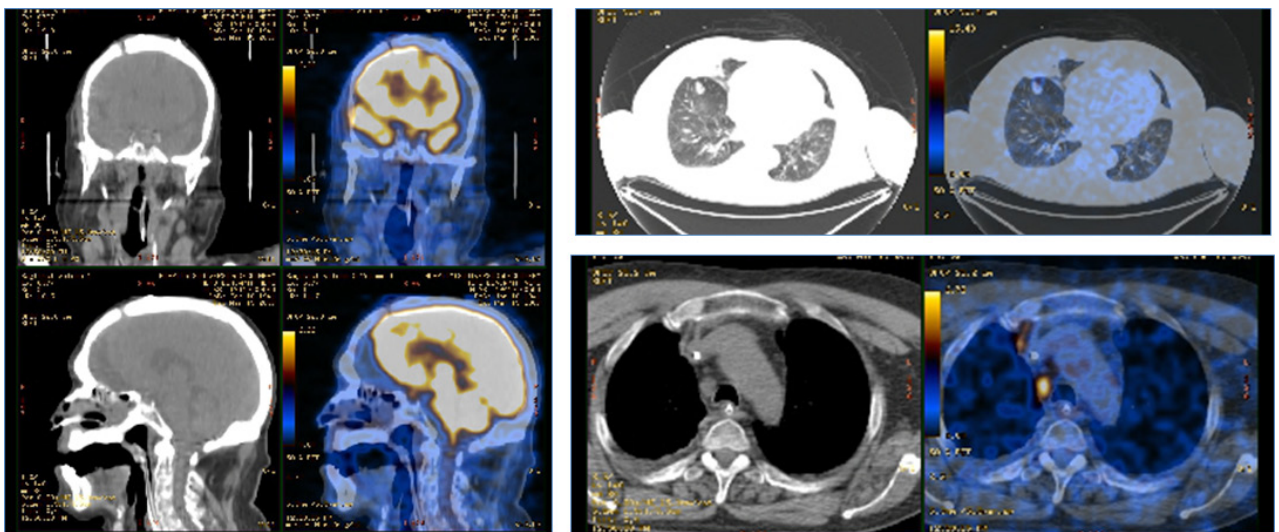


Fig. 2 – TAC-PET (Março de 2009): áreas de fixação anómala de FDG-F18 na sela turca, seio cavernoso esquerdo, gânglios paratraqueais direitos, bronco-hilares bilaterais e no lobo inferior do pulmão direito.

isquémica cerebral na região frontal posterior esquerda, mostrou a presença de uma lesão intra-selar com expansão supra-selar.

Retrospectivamente, o doente confirmou a existência de cefaleias e diminuição da acuidade visual há 5 anos. Apresentava-se consciente, com os défices focais mencionados. O índice de massa corporal (IMC) era de 31,6 Kg/m², e a tensão arterial (TA) de 140/80mmHg. Não apresentava qualquer estigma de doença endócrina.

A investigação diagnóstica incluiu uma RM-CE com gadolínio que confirmou a presença de ...*lesão intra, infra e supra-selar, medindo cerca de 24 x 19 mm de diâmetro máximo no plano coronal e 17 mm de diâmetro vertical no plano sagital, isoíntensa e levemente hiperíntensa no estudo sem contraste, realçando de forma intensa e homogénea após contraste; na sua expansão superior de predomínio para-sagital direito, desvia superiormente a metade direita do quiasma óptico; inferiormente a lesão estende-se parcialmente para o seio esfenoidal com leve predomínio para-sagital esquerdo...* (figura 1).

O estudo dos campos visuais não revelou alterações.

A avaliação hormonal mostrou falência dos eixos gonadal e tireoideu (quadros 1 e 2) e redução dos níveis da somatotropina (GH 0,3 ng/mL (VR: <4); IGF1 80 ng/mL (VR: 81-225)). A prolactina estava dentro dos valores de referência (quadro 1). Os doseamentos basais de ACTH e cortisol eram elevados, sem ritmo circadiano (ACTH: 24h – 385 pg/mL, 8h – 447 pg/mL; cortisol: 24h – 31 µg/dL, 8h – 33 µg/dL). Após prova de frenação com 1 mg de dexametasona verificou-se um valor de cortisol de 31 µg/dL (VR: <1,8)). O cortisol livre urinário (CLU) em urina de 24 horas era de 585 µg/24 h (VR: 10–80). A prova de estimulação com CRH evidenciou uma resposta exuberante da ACTH (quadro 3), reforçando o diagnóstico de síndrome de Cushing de origem hipofisária.

Em Junho de 1999 o doente foi submetido a cirurgia transesfenoidal com aparente remoção total do tumor. A histologia confirmou tratar-se de um adenoma imunorreactivo para ACTH, com infiltração da dura mater, Ki-67 inferior a 1% e sem reactividade para a proteína p53.

No pós-operatório houve resolução da hipertensão arterial e alívio das cefaleias. Os valores de ACTH e cortisol, basais e após estimulação com CRH, normalizaram (quadro III), com ritmo (ACTH: 24h – 35 pg/mL, 8h – 53 pg/mL; cortisol: 24h – <1 µg/dL, 8h – 3,7 µg/dL). Após frenagem com 1 mg de dexametasona o cortisol mostrou-se inferior a 1,0 µg/dL. Mantiveram-se os défices hipofisários múltiplos anteriores, e foi diagnosticada diabetes insípida. Iniciou terapêutica de substituição hormonal com hidrocortisona (15 mg/dia, oral), levotiroxina sódica (100 µg/dia, oral), enantato de testosterona (250 mg/mês, intramuscular) e desmopressina (0,1 mg/dia, nasal). Em Janeiro de 2000 o doente reiniciou queixas de cefaleias e hipertensão arterial. Laboratorialmente apresentava valores normais de ACTH (28 pg/mL), cortisol (10 µg/dL) e CLU (65 µg/24h); a RM-CE mostrava sinais de provável resíduo milimétrico junto ao seio cavernoso esquerdo.

Foi mantido em vigilância clínica e laboratorial até Outubro de 2002. Nessa altura apresentava melano-dermia e queixas de redução súbita da visão. Os níveis hormonais mantiveram-se sobreponíveis aos anteriores. Realizou nova RM-CE que continuava a mostrar uma lesão tumoral residual no terço interno da região selar, com as mesmas dimensões. Face à situação clínica, o doente foi reoperado por via transesfenoidal, com aparente remoção total da massa. O resultado histológico manteve-se semelhante ao anterior: adenoma produtor de ACTH, com Ki-67 inferior a 1% e negatividade para a proteína p53.

Em Outubro de 2005, o doente apresentou pela primeira vez estigmas evidentes de hiper-cortisolismo. Apresentava elevação significativa dos valores de ACTH (203 pg/mL) e de CLU (193 µg/24h), apesar de valores normais de cortisol (15 µg/dL). A RM-CE mostrou aumento de dimensões do resíduo tumoral (21 x 17 x 19 mm), localizado junto ao seio cavernoso esquerdo e com extensão posterior para a região supra-selar, tendo sido decidida a reintervenção cirúrgica electiva.

Entretanto, devido a deterioração súbita da acuidade visual e hemianópsia bitemporal, foi realizada intervenção cirúrgica transesfenoidal de urgência em Outubro de 2005, com remoção alargada de tumor predominantemente fibrótico, cuja histologia mostrou tratar-se de corticotrofinoma com sinais de atipia: Ki-67 de 27% e imunoreactividade para a proteína p53.

Perante o quadro clínico de tumor invasivo, recidivante e com histologia sugestiva de agressividade, o doente foi proposto para radioterapia.

Em Janeiro de 2006, o doente apresentava períodos de agitação psicomotora alternados com prostração e ideias suicidas. Analiticamente mantinha níveis elevados de ACTH (basais e pós estimulação com CRH: 136 e 3011 pg/mL, respectivamente), com valores de

cortisol sérico e CLU normais. Foi colocada a hipótese de metastização cerebral, tendo sido repetido o estudo imagiológico, que apenas mostrou o resíduo tumoral, agora com 20 x 26 x 22 mm, a condicionar obliteração parcial da cisterna supra-selar. O doente foi novamente submetido a intervenção transesfenoidal em Março de 2006, mais uma vez com remoção aparentemente total do tumor. No estudo histológico, os sinais de atipia eram inquestionáveis, com aumento da relação núcleo/citoplasma, imunoreactividade para a proteína p53 e Ki-67 de 17%. Após cirurgia, e sob terapêutica com 10 mg de hidrocortisona por dia, manteve valores de ACTH de 371 pg/ml, com cortisol de 34 µg/dL.

Foi iniciada radioterapia convencional em Maio de 2006 (54 Gy em 30 sessões), sem intercorrências.

O doente permaneceu clínica e laboratorialmente estável até Dezembro de 2008, altura em que ocorreu novo agravamento do estado de consciência. O estudo do eixo cortico-suprarrenal demonstrou níveis elevados de ACTH (270 pg/mL), cortisol (27 µg/dL) e CLU (756 µg/24h). A RM-CE mostrou novamente o tumor residual, agora com transformação quística e diâmetro máximo de 20 x 18 x 15 mm. Foi submetido, pela 5ª vez, a cirurgia transesfenoidal, com remoção apenas parcial da massa tumoral (resultado histológico – corticotrofinoma atípico, Ki-67 de 11% e imunoreactividade para p53). Em Fevereiro de 2009 foi realizada cirurgia transfrontal electiva, dada a extensão supra-selar do tumor que atingia o III ventrículo; novamente com aparente remoção total da lesão. O resultado histológico mostrou características de atipia (Ki-67 superior a 10%), apesar de não identificar imunomarcagem para a proteína p53. O doente manteve deterioração progressiva do estado geral e de consciência, com dependência total de terceiros. Os níveis de ACTH, cortisol e CLU mantinham-se elevados.

Em Março de 2009 realiu-se RM da coluna e medula, assim como TAC-PET, para pesquisa de eventuais lesões metastáticas. A RM foi negativa, mas a TAC-PET demonstrou áreas de fixação anómala de FDG-F18 na sela turca, no seio cavernoso esquerdo, em gânglios paratraqueais direitos e bronco-hilares bilaterais e em área nodular de 21 mm no lobo inferior do pulmão direito (figura 2), compatíveis com doença activa hipofisária e metástases no pulmão direito e gânglios mediastínicos. No mesmo mês, por hígromas frontais bilaterais persistentes e hidrocefalia activa foi necessária a colocação de shunt subduro-peritoneal. A TAC de controlo mostrou diminuição das colecções subdurais, mas aumento das dimensões do resíduo tumoral (diâmetro máximo de 20 mm).

Em Maio de 2009, o caso foi apresentado em reunião de decisão terapêutica de oncologia. A sugestão de aplicação de temozolomide foi recusada, tendo sido decidido iniciar quimioterapia com esquema convencional, a decidir após

confirmação da natureza secundária das lesões mediastínicas ou pulmonares. Em Junho de 2009 realizou-se mediastinoscopia com biópsia de gânglios peri-traqueais. O resultado histológico mostrou gânglios linfáticos de normal morfologia, sem evidência de lesão secundária. O doente teve alta, acabando por falecer pouco tempo depois no domicílio, sem ter sido possível a realização de novo estudo histológico (biópsia ou autópsia), não se confirmando o diagnóstico de carcinoma.

DISCUSSÃO

Este caso ilustra a dificuldade na classificação clínica e histológica de alguns casos de adenomas hipofisários, particularmente os tumores produtores de ACTH.

Caracterizados pela histologia inicial como adenomas típicos, podem demonstrar potencial de crescimento e invasão significativo e progressivo ao longo do tempo, com alterações dos marcadores imunohistoquímicos (Ki-67 e proteína p53) e aparecimento de sinais de atipia celular. A suspeita clínica de carcinoma da hipófise só é actualmente confirmada pela existência de metástases à distância (quer sistémicas, quer no SNC). Não há ainda marcadores histológicos consensualmente reconhecidos como marcadores de malignidade.

Este facto leva a que as abordagens terapêuticas mais agressivas sejam diferidas, nomeadamente a radioterapia, perdendo eficácia - dada a discrepância entre o tempo de latência típico do seu início de acção e a velocidade de evolução do tumor.

A dificuldade de demonstração de localizações secundárias e, particularmente, da caracterização histológica das lesões suspeitas, faz com que os casos confirmados sejam raros, apesar de alguns doentes manifestarem evoluções clínicas e histológicas muito sugestivas. Muitos dos diagnósticos só são possíveis no estudo anatómico-patológico realizado aquando da autópsia⁵.

De todos estes factos, e da raridade destes casos, resulta que até ao momento, a experiência com os citotóxicos disponíveis tenha sido decepcionante a longo prazo. O último fármaco referido na literatura foi o temozolomide⁹ (agente alquilante com indicação terapêutica no glioblas-

toma multiforme e astrocitoma anaplásico refractário). No entanto, a sua utilização foi negada pela equipa médica de oncologia dada a falta, quer de indicação específica, quer de evidência científica reconhecida da sua eficácia.

CONCLUSÃO

Este caso reforça a importância de identificar precocemente potenciais marcadores imunohistoquímicos e moleculares de invasão e malignidade, que permitam desenvolver terapêuticas dirigidas e melhorar o prognóstico dos doentes afectados.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. EZZAT S, ASA SL, COULDWELL WT et al.: The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101:613-9
2. AL-SHRAIM M, ASA SL: The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? *Acta Neuropathol* 2006;111: 1-7
3. SAEGER W, LÜDECKE DK, BUCHFELDER M, FAHLBUSCH R, QUABBE HJ, PETERSENN S: Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156:203-216
4. KONTOGEORGOS G: Predictive Markers of Pituitary Adenoma Behavior. *Neuroendocrinology* 2006; 83:179-188
5. KALTSAS GA, NOMIKOS P, KONTOGEORGOS G, BUCHFELDER M, GROSSMAN AB: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3089-9
6. LOPES MB, SCHEITHAUER BW, SCHIFF D: Pituitary Carcinoma - Diagnosis and Treatment. *Endocrine* 2005;28:115-121
7. RAGEL BT, COULDWELL WT: Pituitary Carcinoma: A Review of the Literature. *Neurosurg Focus* 2004;16:E7
8. KALTSAS GA, MUKHERJEE JJ, PLOWMAN PN, MONSON JP, GROSSMAN AB, BESSER GM: The role of cytotoxic chemotherapy in the management of aggressive and malignant pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4233-8
9. LIM S, SHAHINIAN H, MAYA MM, YONG W, HEANEY AP: Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol* 2006;7:518-520

