

# Adenomas hipofisários

## Artigo de revisão

Oswaldo Inácio de Tella Jr. \*, Antonio de Pádua Furquim Bonatelli \*\*, Marco Antonio Herculano \*\*\*, Mirto Prandini \*\*\*\*

Disciplina de Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, SP

### RESUMO

Os autores fazem revisão dos adenomas hipofisários: classificação anatomopatológica, métodos de diagnóstico – com especial atenção para a escala de Hardy-Vezina & Wilson, história e evolução da técnica cirúrgica, bem como estudo do índice proliferativo celular. A casuística dos autores, constituída de 126 casos coletados no período de dez anos, é comparada às principais séries da literatura em relação à incidência dos diversos tipos de adenoma.

### PALAVRAS-CHAVE

Adenomas hipofisários. Cirurgia transeptoefenoidal.

### ABSTRACT

#### **Pituitary adenomas. A review**

A general analysis of the different types of pituitary adenomas is presented focusing special attention to the modern classification. The tools used for diagnosis are demonstrated driving attention to the scale of Hardy-Vezina & Wilson. The history and evolution of the surgical treatment are described as well as the current status of labeling the index with PCNA and MiB-1.

The incidence of the different types of adenomas among 126 cases operated on by the author is compared with the literature data.

### KEYWORDS

Pituitary adenomas. Transsphenoidal surgery.

## Introdução

Os adenomas hipofisários são tumores benignos que representam mais de 10% da clínica neurocirúrgica. A prevalência dos diferentes adenomas, segundo Laws<sup>31</sup>, é de 14,7 casos para 100.000 habitantes por ano e o achado incidental em necropsia varia de 6% a 22%. No grupo pediátrico, esse tipo de patologia representa apenas 2,8%, se considerarmos as manifestações clínicas ocorrendo antes dos 17 anos de idade<sup>12</sup>.

A adeno-hipófise contém cinco principais células secretoras, as quais podem ser distintas por métodos imuno-histoquímicos ou por características morfológicas da microscopia eletrônica. Assim, os lactotrofos secretam prolactina (PRL), os somatotrofos, hormônio do

crescimento (GH), os tireotrofos, hormônio estimulador da tireóide (TSH), os corticotróficos, hormônio adreno-corticotrófico (ACTH) e betalipoproteína e os gonadotrofos secretam o hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH). A isso podemos acrescentar que PRL e GH podem ser secretados por células primitivas acidófilas e ACTH, TSH, LH e FSH por células primitivas basófilas<sup>33</sup>.

A incidência relativa dos diferentes adenomas mostra que os funcionantes representam 75% dos casos – sendo o prolactinoma o mais freqüente – seguido dos produtores de GH, GH e PRL, ACTH, TSH, LH e FSH. Os não funcionantes (25%) podem ter características oncocíticas ou não oncocíticas (*null cell*) à microscopia óptica e eletrônica<sup>45</sup>.

\* Professor Adjunto Livre Docente da Disciplina de Neurocirurgia da Universidade de São Paulo.

\*\*Professor Adjunto da Disciplina de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo.

\*\*\*Professor Assistente da Disciplina de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

\*\*\*\*Professor Adjunto da Disciplina de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo.

Os adenomas manifestam-se por alterações visuais ou endócrinas e necessitam de investigação neurooftalmológica e endócrina, com dosagens hormonais basais e com testes de estímulo e supressão<sup>5</sup>.

A avaliação radiológica baseia-se na radiografia simples de crânio com planigrafia para a sela turca, tomografia computadorizada (TC) com contraste e principalmente com cortes coronais, e o exame de ressonância magnética (RM), sem e com gadolínio. Este último permite diagnóstico de microadenomas de 3 mm a 4 mm. O achado incidental de adenomas pela TC varia de 6% a 12%, mas estudos futuros pela RM podem aumentar essa estatística<sup>40</sup>. Molitch<sup>38</sup> encontrou adenomas incidentais numa frequência de 1,5% a 27% em necropsias de doentes sem suspeita de patologia endócrina.

A classificação proposta por Hardy<sup>14</sup>, que gradua e estagia os adenomas na radiografia simples de crânio, pode ser aplicada na TC e na RM e, dessa forma, separarmos os adenomas em micro (menores que 10 mm) e macroadenomas (maiores que 10 mm), invasivos e não-invasivos.

O tratamento proposto é, geralmente, o cirúrgico se existirem alterações visuais ou se o tumor for produtor de GH, ACTH ou TSH. Os prolactinomas são inicialmente tratados clinicamente, mas em muitos casos necessitam complementação com cirurgia. A radioterapia convencional e a radiocirurgia também podem ser utilizadas<sup>9</sup>.

Embora os tumores hipofisários sejam na sua maioria benignos, um grande número deles são invasivos e o estudo de fatores proliferativos poderia fornecer o comportamento biológico desses tumores. Pelo estudo do índice de proliferação celular através do antígeno de proliferação nuclear (PCNA) não nos foi possível relacionar invasividade com altos índices de fator proliferativo<sup>47</sup>.

## Classificação anatomopatológica

Anatomopatologicamente, a classificação mais usada por muitos anos baseava-se na coloração do citoplasma celular pela técnica de hematoxilina-eosina (H&E) descrita por Kernohan e Sayre<sup>23</sup>. Adenomas acidófilos seriam aqueles relacionados com acromegalia e apresentariam um citoplasma bastante avermelhado que se cora pela eosina. Basófilos, produziram a doença de Cushing apresentando um citoplasma bem azulado e corado pela hematoxilina, e os cromóforos não captariam o contraste e seriam responsáveis pelos tumores não secretantes.

Endocrinologistas e patologistas freqüentemente observaram a falta de correlação clínica com a afinidade

de coloração do citoplasma celular dos adenomas, e o advento de técnicas de imuno-histoquímica, propostas por Nakane e Pierce<sup>39</sup>, e a aplicação da microscopia eletrônica nesses tumores vieram facilitar o estudo dessa patologia.

Anticorpos específicos para os adenomas produtores de GH, PRL, ACTH, TSH, FSH, LH, e subunidade alfa e beta, devem ser pesquisados em todos os casos.

Na classificação de 1990, feita pela Comissão do Clube Internacional de Patologia Hipofisária reunidos em Lyon, França, os adenomas hipofisários foram assim distribuídos:

- Adenomas mono-hormonais:
  - produtores de GH
  - produtores de PRL
  - produtores de ACTH
  - produtores de FSH/LH
  - produtores de TSH
  - produtores de subunidade alfa
  - produtores de glicoproteínas
- Adenomas pluri-hormonais:
  - misto GH/PRL
  - células mamossomatotróficas
  - célula primitiva acidófila
  - GH/PRL/glicoproteínas
  - outros
- Adenomas não imunorreativos:
  - célula não secretante
  - oncocítico puro

A frequência dos tipos de adenomas de uma série de 1.043 biópsias segundo Stefaneanu e Kovacs<sup>45</sup> foi:

- Adenomas produtores de GH
  - densamente granulado 6,7%
  - esparsamente granulado 7,3%
- Adenomas produtores de PRL
  - densamente granulado 0,6%
  - esparsamente granulado 26,7%
- Adenomas produtores de GH e PRL 4,8%
- Adenomas de células acidófilas 2,2%
- Adenomas mamossomatotróficos 1,5%
- Adenomas produtores de ACTH 8,0%
- Adenomas produtores de ACTH silenciosos 5,9%
- Adenomas produtores de TSH 1,0%
- Adenomas produtores de FSH e LH 6,4%
- Adenomas não secretantes
  - não oncocíticos 16,3%
  - oncocíticos 9,0%
- Adenomas pluri-hormonais 3,7%

## Métodos de diagnóstico

### *Radiografia simples da sela turca*

Esse tipo de radiografia é importante para a avaliação, de uma maneira bastante simples, da sela turca, para vermos sua expansão ou erosão e para analisarmos o tipo de seio esfenoidal, o qual dividimos em selar (86%), pré-selar (11%) e conchal (3%)<sup>44</sup>.

### *Tomografia computadorizada da sela turca*

Com o advento da TC, os adenomas hipofisários passaram a ser melhor estudados, no que se refere à invasão de estruturas vizinhas, destruição óssea, estadiamento tumoral e mesmo evolução pós-operatória<sup>21</sup>.

A hipófise apresenta-se como uma estrutura tipicamente isodensa com o cérebro e capta contraste uniformemente. A glândula pituitária é maior durante a puberdade e a gravidez, com uma margem convexa superior com altura de 10 mm a 11 mm no sexo feminino e de 7 mm a 8 mm no masculino. O tamanho da hipófise gradualmente decresce após os 20 anos de idade. Os microadenomas são visíveis como lesões com realce menos intenso que o parênquima adjacente. É importante, em cortes coronais, que visualizemos a posição do infundíbulo em relação à linha média. Os macroadenomas são facilmente visíveis, porém sua apresentação à TC é inespecífica para o tipo de adenoma; quanto maior a lesão, maior a destruição de áreas vizinhas. O tumor pode crescer ântero-inferiormente invadindo o seio esfenoidal e a nasofaringe. Pode expandir-se lateralmente, deslocando ou invadindo o seio cavernoso; ou superiormente, em direção ao quiasma óptico, recesso anterior do terceiro ventrículo e hipotálamo. Se o tumor atingir o nível do forame de Monro, produzirá hidrocefalia<sup>40</sup>.

Os microadenomas podem apresentar uma convexidade superior focal da glândula ou produzir erosão ou destruição local do assoalho selar. A presença de hemorragia é rara, exceto nos casos tratados com bromocriptina. Os macroadenomas podem apresentar-se como uma lesão lobulada, em forma de “oito”, devido à constrição no diafragma selar. Podem ser observadas áreas de hemorragia, necrose ou cística. A presença de calcificações intratumorais é rara (1% a 8%) e o tumor capta contraste de forma moderada<sup>40</sup>.

### *Ressonância magnética da sela turca*

A RM é, atualmente, o exame de escolha para o estudo das doenças hipofisárias. Não necessita de

radiação e obtém imagens em qualquer plano. Além disso, permite um estudo anatômico mais detalhado das regiões vizinhas<sup>43</sup>. Do ponto de vista técnico, são obtidos cortes sagitais e coronais pesados em T1, antes e após a injeção venosa de meio de contraste paramagnético. Séries pesadas em T2 podem ser utilizadas eventualmente, para se demonstrar a presença de um cisto ou hemorragia em macroadenoma<sup>40</sup>.

O lobo anterior da hipófise é isoíntenso à substância branca. Devido à falta da barreira hematencefálica, capta contraste de forma homogênea e rapidamente; a heterogeneidade, quando presente, está relacionada com a granulação, compactação e vascularização do tecido. O lobo posterior apresenta, tipicamente, hipersinal em T1, que representa os grânulos neurosecretórios dentro dos axônios, que contêm o hormônio antidiurético<sup>32</sup>.

Os microadenomas são geralmente hipointensos em T1 e iso ou hiperintensos em T2. A sua relação com o seio cavernoso pode ser facilmente visível e o sinal de invasão é dado pelo envolvimento da artéria carótida interna. Esses tumores captam contraste menos rapidamente que a hipófise normal, embora possam ter sinal semelhante à hipófise em cortes tardios, sendo fácil visualizar-se o desvio da haste hipofisária<sup>32</sup>.

Em relação aos macroadenomas, podemos dizer que são heterogêneos e é comum a presença de necrose ou hemorragia; captam contraste de maneira heterogênea e a glândula pituitária normal pode não ser sempre visualizada<sup>10</sup>. O diagnóstico diferencial dos microadenomas inclui: cisto da bolsa de Rathke ou cisto da parte intermédia, sela vazia e hiperplasia da pituitária, macroadenomas, craniofaringema, meningeoma, germinoma, glioma do hipotálamo, metástase, cisto da bolsa de Rathke de maiores dimensões, aneurismas parasselares e hipofisite linfocitária<sup>40</sup>.

### *Classificação radiológica dos adenomas hipofisários*

Hardy e Vezina<sup>15</sup> graduaram os adenomas de acordo com o achado da planigrafia de sela turca em: grau I – sela praticamente normal, contendo um microadenoma (tumor menor que 10 mm), podendo apresentar duplo assoalho; grau II – sela alargada ou assimétrica, sem erosão óssea, com um macroadenoma (maior que 10 mm); grau III – sela aumentada ou não, mas com assoalho erodado localmente sugerindo invasão de seio esfenoidal; grau IV – erosão difusa das paredes selares. Os graus I e II estão relacionados com adenomas circumscritos e os III e IV geralmente são invasivos.

Wilson<sup>48</sup> classifica os adenomas de acordo com sua extensão supra e parasselar em: estágio 0 – restrito à sela; estágio A – ocupa a cisterna supra-selar; estágio B – oblitera o recesso do terceiro ventrículo; estágio C –

oblitera o terceiro ventrículo e pode atingir o forame de Monro; estágio D – crescimento parasselar (para o lobofrontal; para o lobotemporal e retrosselar); estágio E – extensão parasselar extradural.

## Avaliação neurooftalmológica

Do ponto de vista oftalmológico, os pacientes são submetidos à campimetria, acuidade visual, exame de fundo de olho, avaliação da motilidade ocular e dos reflexos pupilares.

A campimetria avalia o campo visual periférico. Os adenomas causam, mais frequentemente, hemianopsia bitemporal, por comprimir a porção inferior do quiasma normofixado onde se encontram as fibras nasais da retina que decussam. Quando o quiasma é prefixado, o tumor produz hemianopsia homônima e tende a comprometer a visão central por pressionar as fibras maculares. Em casos de quiasma pós-fixado, ocorre pressão direta sob os nervos ópticos ou sobre a porção anterior do quiasma, e essa síndrome pré-quiasmática causa escotoma de um lado e alteração do campo visual contralateral<sup>35</sup>.

O exame da acuidade visual avalia a visão central e discriminativa, sendo testada pela escala de Snellen. Na presença de adenomas hipofisários, a acuidade visual geralmente altera-se tardiamente se comparada com o campo visual, representando compressão das fibras maculares.

O exame de fundo de olho pode ser normal, mostrar edema, palidez ou atrofia de papila. O edema de papila pode aparecer em adenomas que obstruem o aqueduto de Sylvius e levam à hidrocefalia. A palidez de papila traduz alteração visual reversível, diferente de quando observa-se atrofia de papila<sup>36</sup>.

Alteração da motilidade ocular representa compressão ou invasão do seio cavernoso. O nervo mais acometido é o oculomotor, seguido do abducente e troclear. Essas alterações são frequentemente observadas na apoplexia hipofisária. Alterações dos reflexos pupilares geralmente significam comprometimento da porção pré-quiasmática e a pupila de Marcus Gunn pode ser observada<sup>26</sup>.

## Histórico da cirurgia transeptoefenoidal

A primeira abordagem transcraniana para tumor hipofisário foi realizada por Sir Victor Horsley, em 1906, que utilizou o acesso subfrontal. Em 1913,

Frazier publicou sua experiência com a mesma via. Em 1907, Schloffer utilizou a abordagem extracraniana para esses tumores, através da via transesfenoidal.

Cushing<sup>6</sup> dividiu a abordagem transesfenoidal em dois grupos: nasal superior e nasal inferior.

A abordagem nasal superior foi proposta inicialmente por Giordano, em 1897, e modificada por Schloffer, em 1906, utilizando-se de uma rinotomia lateral esquerda, ressecção do septo nasal, dos cornetos superior e médio e das células etmoidais. A parede medial da órbita esquerda era também removida para ganhar espaço. A seguir, adentrava-se pelo seio esfenoidal e o assoalho da sela. O primeiro paciente operado tinha 30 anos de idade, apresentava hemianopsia bitemporal e um adenoma não secretante.

Em 1908, Borchardt, Eiselsberg e Hochenegg propuseram uma via bem mais extensa, acrescentando, à via de acesso, a abertura do seio frontal. No mesmo ano, Stumme acrescentou o tamponamento da orofaringe, pela técnica de Bellocq, para prevenir aspiração de sangue. Eiselsberg, em 1913, modificou sua técnica devido aos maus resultados cosméticos obtidos pela abertura do seio frontal, associado à rinite atrófica secundária ao aumento da cavidade nasal pela retirada do septo e cornetos.

Coube também a Schloffer, a primeira idéia de confirmar o posicionamento da sela turca; através de uma régua, media-se a distância da glabella à parede anterior da sela na radiografia simples de crânio e essa medida era utilizada durante o ato cirúrgico para se ter a exata posição da sela.

Para a abordagem nasal superior, a variação proposta por Kocher, em 1909, foi a primeira a preconizar o descolamento submucoso do septo para, assim, evitar entrar na cavidade nasal. Essa mesma técnica foi revista por Macbeth<sup>34</sup> apenas modificando a incisão da pele.

A via nasal inferior foi descrita pela primeira vez por Hirsch, em 1909, e, com pequenas modificações, é usada até hoje. Hirsch operou o primeiro doente com anestesia local, por via nasal, em cinco estágios, cada um espaçado por dias ou semanas. Inicialmente, removia o corneto médio esquerdo, depois o seio etmoidal do mesmo lado, na terceira cirurgia abria o seio esfenoidal, na quarta adentrava o assoalho selar, sendo a abertura da dura-máter e a remoção parcial do tumor feitas no último estágio.

A descrição da ressecção do septo nasal por via submucosa foi descrita por Killian em 1904, e essa técnica foi usada por Hirsch para modificar sua abordagem. A via transeptal foi descrita em 1911 e constava da remoção do septo nasal, porção posterior do vômere e lâmina perpendicular do etmóide, facilitando a abertura do rostro esfenoidal, chegando ao assoalho selar e ao tumor no mesmo ato cirúrgico. Coube também a Hirsch, em 1921, a introdução da aplicação de material radioativo no interior da sela para

tratar recorrências ou restos tumorais. Essa técnica foi utilizada em mais de 400 pacientes em 46 anos<sup>17</sup>.

West, em 1910, propôs algumas modificações na abordagem endonasal. Sob anestesia local, removiam-se os cornetos de ambas narinas, a parte posterior do septo nasal, a parede anterior do seio esfenoidal e o septo esfenoidal. Na segunda cirurgia, com anestesia geral, a sela turca era aberta. West chamava atenção para a importância do acesso mediano para evitar lesão dos nervos ópticos. Outras modificações da técnica de Hirsch foi proposta por Broeckaert, em 1912, acrescentando uma rinotomia lateral.

Kanavel, em 1909, por achar a via endonasal estreita, incisava toda a base do nariz e o afastava superiormente; a base do septo nasal era cortada e o septo, desviado para o lado; a porção inferior da lâmina perpendicular do etmóide e a metade superior do vômer eram removidas. Halsted, em 1910, foi o primeiro a usar incisão sublabial, em vez da infranasal, mas removia os cornetos inferiores.

Cushing<sup>6</sup>, combinando as vantagens das várias técnicas, descreveu o procedimento que, basicamente, usamos, com incisão sublabial, ressecção submucosa do septo nasal, colocação de espéculo nasal, abertura do seio esfenoidal e assoalho selar. Dott e Bailey<sup>8</sup> usavam espéculos com iluminação em suas lâminas. Guiot e Thibaut<sup>11</sup> introduziram o uso de lupas e a escopia intra-operatória, e Hardy<sup>13</sup>, o microscópio.

Dois outros tipos de abordagem merecem revisão histórica: acesso transpalatal e extra-axial. O primeiro foi realizado por Stewart, em 1909, e por Preysing, em 1913, descolando-se a mucosa do palato duro, remoção do mesmo, exposição e ressecção do septo com dissecação submucosa e exposição do rostro esfenoidal, abertura do seio esfenoidal e do assoalho selar. O acesso extra-axial transetmoidal foi feito por Chiari, em 1912, com incisão semilunar ao longo da margem medial da órbita, após tarsorrafia, descolamento do periósteo com exposição da lâmina papirácea, isolando-se o saco lacrimal e preservando a tróclea. As artérias etmoidais anterior e posterior eram coaguladas e a remoção da lâmina papirácea não ultrapassava o forame etmoidal posterior para não se lesar o nervo óptico. A mucosa lateral da cavidade nasal era exposta e ressecava-se o corneto médio e a porção posterior do seio etmoidal, expondo-se a parede anterior do seio esfenoidal, atingindo-se a sela desta maneira. O acesso extra-axial transmaxilar foi proposto por Fein, em 1910, abrindo a parede anterior do seio maxilar por incisão sublabial, remoção da parede lateral da cavidade nasal junto com os cornetos médio e inferior. As células etmoidais inferior e anterior, após retiradas, permitiam atingir a parede anterior e inferior do seio esfenoidal. Lautenschlager, em 1929, simplificou esse procedimento, preservando os cornetos e apenas deslocando a parede medial do seio

maxilar para atingir o etmóide e o esfenóide. Outras modificações foram propostas para esta técnica, que por serem bastante traumáticas foram abandonadas.

De todas as técnicas de abordagem da sela turca, a via transeptal, por incisão sublabial ou endonasal, é a que oferece mais vantagens, por ser na linha média, favorecer abordagem bilateral e ter poucas chances de lesar os nervos ópticos e os seios cavernosos. As complicações rinológicas são pouco descritas na literatura neurocirúrgica e consiste, principalmente, em perfuração septal levando à rinite atrófica, complicação que está reduzida atualmente pelo fato de descolarmos a mucosa unilateralmente<sup>28</sup>.

O acesso transetmoidal apresenta as desvantagens de favorecer melhor abordagem para um lado, chances de mucocele e ângulo difícil para a curetagem intraselar. As vias transmaxilar e transpalatal não são mais utilizadas nas cirurgias dos adenomas hipofisários.

## Vias de acesso transeptoesfenoidal

A maioria dos tumores hipofisários é operada por via transeptoesfenoidal. Às vezes é necessário removê-los por via transcraniana, principalmente os do estágio D<sup>7</sup>.

O paciente é posicionado em decúbito dorsal, com a cabeça ligeiramente estendida e não fixa. O quadrante médio do abdome direito também é preparado, caso necessitemos de tecido adiposo e fáscia no final da cirurgia. Após assepsia, a mucosa da gengiva superior é infiltrada na linha mediana com lidocaína com vasoconstritor, bem como, por via nasal, a junção do septo nasal com a espinha nasal. O aparelho de radioscopia é então posicionado juntamente com o microscópio cirúrgico<sup>46</sup>.

A incisão sublabial é feita acima do sulco gengivolabial. A abertura piriforme é exposta, assim como o septo nasal; separamos o mucopericôndrio da cartilagem propriamente dita, bem como toda a mucosa aderida à base da narina, apenas do lado direito. Com espéculo nasal pequeno e aspirador, diseca-se o septo cartilaginoso até sua inserção com a lâmina perpendicular do etmóide e, com um espéculo maior, atinge-se o lado esquerdo, expondo a porção anterior do vômer para então posicionarmos o espéculo de Landolt definitivo, cuja asa superior deve direcionar-se para o tubérculo selar. A confirmação do posicionamento é feita pela radioscopia. A abertura do seio esfenoidal nunca deve ultrapassar anteriormente os óstios esfenoidais e, posteriormente, segue linha paralela à asa inferior do esfenóide. Remove-se, parcialmente, a mucosa do seio expondo o assoalho da sela turca, cuja concavidade apresenta coloração bastante esbranquiçada e cuja espessura geralmente não ultrapassa 1 mm. Quando não

estiver erodido pelo tumor, o assoalho selar é aberto com broca de diamante. A abertura da dura-máter é realizada em cruz ou de forma curvilínea e suas bordas são coaguladas. Nesse estágio, o tumor geralmente aflora e é facilmente aspirado. Toda a cavidade tumoral é raspada com curetas anelares de tamanhos progressivos e, no final, são realizadas várias manobras de Valsalva. O tamponamento é feito com “Surgicel®”; na eventualidade de ter ocorrido ruptura da aracnóide e saída de líquido, a cavidade tumoral é tamponada com tecido gorduroso e o assoalho selar é revestido com fásia e cola de fibrina. Retira-se o espéculo, reposiciona-se o septo cartilaginoso e sutura-se a mucosa gengival com fio reabsorvível<sup>14</sup>.

Esse tipo de fechamento selar simplificado, por nós utilizado nos casos em que não há saída de líquido, foi descrito em nosso meio por Brito<sup>3</sup>, embora outros autores preferiram o uso de fragmentos de cartilagem ou fragmentos ósseos e mesmo placas de silicone na reconstrução selar<sup>20</sup>.

Heilman, Shucart e Rebeiz<sup>16</sup> relataram o uso do endoscópio para o acesso ao seio esfenóide e seu uso na cirurgia dos tumores hipofisários, apresentando o resultado de seus nove pacientes. A cirurgia parasseptal transnasal com uso do endoscópio tem sido utilizada por nós a partir de 1997 para todos os tipos de adenoma; ressaltamos, nos nossos procedimentos, a importância da infiltração da mucosa com lidocaína e adrenalina, exposição do plano submucopericondral, retirada de parte da lamina perpendicular do etmóide, exposição do vómer e abertura da porção anterior do seio esfenoidal. O endoscópio possibilita visualizar o interior do seio esfenoidal, em especial as artérias carotídeas, com grande facilidade. Procedem-se a abertura do assoalho selar e a retirada do tecido tumoral; se houver sangramento excessivo, sempre optamos pelo auxílio do microscópio cirúrgico. Outra grande vantagem do endoscópio é a de permitir a inspeção da cavidade tumoral, permitindo saber se a ressecção foi total ou parcial. Os cuidados para o fechamento são semelhantes aos já descritos na abordagem sublabial.

## Estudo do índice proliferativo tumoral

Os estudos da biologia dos tumores intracranianos e da cinética tumoral têm acrescentado valores para o prognóstico dessa patologia. Hoshino e Wilson<sup>18</sup> definem quatro parâmetros para o crescimento do tumor.

O primeiro seria o tempo do ciclo celular, ou seja, o tempo que uma célula leva de uma mitose a outra, em que a replicação celular é dividida em fases de

acordo com o conteúdo de DNA nuclear; G1 seria a fase que antecede a síntese de DNA sendo seu tempo bastante variado; a fase de síntese (S) em que há a duplicação de DNA; a seguir, o período pré-mitose (G2) em que o RNA e as proteínas são sintetizados; e a fase de mitose (M) que é facilmente identificada pela microscopia. O termo G0 é reservado para as células que não estão em ciclo.

O segundo parâmetro é a fração de crescimento, ou índice proliferativo, que representa as células em fase S, e que nos dá um índice aproximado da atividade proliferativa desse tecido.

Esses estudos foram feitos inicialmente com timidina radioativa e com bromodeoxiuridina, análogo da timidina. Foram realizados estudos com essas substâncias em gliomas e meningiomas para prever o comportamento biológico.

O terceiro item é o tempo de duplicação, que compreende o intervalo necessário para a duplicação de toda a população de células tumorais.

O quarto parâmetro é a percentagem de perda celular, que avalia a necrose intratumoral, geralmente relacionada com nutrição inadequada dessas células, falha de mitose e destruição imunológica<sup>22</sup>.

O estudo do potencial proliferativo para os adenomas hipofisários tem sido realizado principalmente com o Ki-67, com o antígeno nuclear de células em proliferação (PCNA) e com o anticorpo monoclonal MiB-1. Por esses métodos, evidenciamos alterações associadas ao ciclo celular, em quantidade ou distribuição das proteínas nucleares que são reconhecidas como antígeno<sup>2</sup>.

O anticorpo monoclonal Ki-67 reconhece um antígeno nuclear presente no nucléolo das células em fase proliferativa G1, G2, M e fase S, excetuando-se a fase G0. O máximo de antigenicidade é obtido no período pré-mitótico. Esse tipo de estudo é aplicado em cortes de congelação, o que dificulta sua prática na rotina e é fator limitante para os estudos retrospectivos. O anticorpo monoclonal MiB-1 reconhece os mesmos antígenos detectados pelo Ki-67 e permite análise de material em parafina<sup>1</sup>.

Hsu e cols.<sup>19</sup> utilizaram o anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno de proliferação nuclear e estabeleceram um índice proliferativo relacionado com a recorrência dos adenomas. O PCNA é uma proteína ácida nuclear sintetizada na fase tardia de G1 e na fase S, e é uma proteína auxiliar da polimerase delta do DNA, envolvida na replicação do ácido desoxirribonucleico.

Tella e cols.<sup>47</sup>, estudando 49 pacientes, concluíram que existe uma tendência de associação positiva entre adenomas considerados invasivos pela TC e/ou RM, adenomas secretantes e PCNA elevado.

## Considerações finais

Os adenomas hipofisários representam uma patologia comum na clínica neurocirúrgica e chamam atenção pela controvérsia na indicação do melhor tratamento. Conceitos básicos de neuroendocrinologia e anatomia são importantes para que possamos compreender as manifestações clínicas. Os métodos modernos de diagnóstico por imagem, especificamente o exame de ressonância magnética de sela turca diferenciando partes anatômicas regionais e, em muitos casos, permitindo distinguir a hipófise normal do tecido tumoral, fazem com que o acesso cirúrgico e o seguimento pós-operatório sejam facilitados. A partir da década de 1970, com o advento da imuno-histoquímica ficou bem mais preciso o estudo do material coletado das cirurgias e, agora, evoluímos para a melhor compreensão do mecanismo de proliferação celular do tumor e, desse modo, indicamos tratamento complementar, principalmente no que se refere à radioterapia.

De nossos 126 casos operados nos últimos dez anos, a idade variou de 13 a 76 anos. Os pacientes com adenomas do tipo não-secretantes eram da faixa etária mais avançada; os adenomas produtores de prolactina predominaram em pacientes mais jovens. Esses dados correlacionam-se com o trabalho de Landeiro<sup>27</sup>. No geral, não houve predominância na distribuição quanto ao sexo, mas foi evidente a presença de prolactinoma e de adenomas bi-hormonais no sexo feminino.

Mindermann e Wilson<sup>37</sup> fizeram uma extensa análise da incidência dos adenomas no grupo pediátrico, estudando 136 pacientes com idade inferior a 20 anos, operados num período de 24 anos e 6 meses, representando 6% de seu material. Os casos foram divididos em três grupos, sendo chamados de pré-adolescente (até 11 anos), adolescente (12 a 17 anos) e pós-adolescente (18 a 19 anos). O achado mais interessante foi que os prolactinomas e os adenomas produtores de ACTH variam de freqüência nessas três faixas etárias e mesmo quando comparados com a dos adultos. O adenoma não-secretante é bastante raro no grupo pediátrico. Outras conclusões importantes foram que, no grupo mais jovem, a maior incidência foi dos adenomas produtores de ACTH e nos dois outros grupos predominaram os produtores de prolactina. Irregularidades menstruais e amenorréia primária não foram específicas para os prolactinomas, ocorrendo como manifestação de todos adenomas, exceto para os casos de síndrome de Nelson. Baixa estatura também pode levar a suspeita diagnóstica de adenoma, principalmente os produtores de ACTH, excluindo-se, logicamente, os produtores de GH. Por fim, ressaltam

que os adenomas produtores de ACTH são pequenos, variáveis em localização e possivelmente múltiplos. Em nosso material, o paciente mais jovem tinha 13 anos, portador de prolactinoma; dois pacientes tinham 15 anos, um com adenoma produtor de PRL e outro misto, produtor de ACTH e LH. A paciente de 16 anos também apresentava um prolactinoma e a de 17 um adenoma não-secretante.

Puchner, Knappe e Ludecke<sup>41</sup>, por outro lado, estudaram a acromegalia em pacientes mais idosos, acima de 65 anos, e concluíram que o melhor tratamento é o cirúrgico, desde que as condições clínicas permitam, pois o resultado é superior ao tratamento com agonistas dopaminérgicos e com os análogos da somatostatina, principalmente o octreotide que, por ser administrado por via subcutânea e duas a três vezes ao dia, torna-se um tratamento desconfortável. O nosso paciente mais idoso (76 anos) apresentava um adenoma não-secretante e o paciente mais idoso com acromegalia tinha 56 anos.

Por sermos centro de referência para esse tipo de doença, recebemos doentes previamente tratados cirurgicamente, todos por via transeptoefenoidal e uma grande maioria com orientação clínica prévia, que já tinham feito uso da bromocriptina, talvez pela facilidade na prescrição desse medicamento ou pela recusa do paciente em aceitar de início o tratamento cirúrgico.

As alterações visuais encontradas em nossos casos diferem daquelas descritas na literatura: um grande número de pacientes apresentavam amaurose unilateral e perda importante da acuidade e do campo visual no olho contralateral. Tal fato justifica-se pelo nível socioeconômico dos pacientes vistos em hospital escola. Bynke e Hillman<sup>4</sup> analisaram 59 pacientes portadores de adenoma com expansão supra-selar e operados por via transesfenoidal; obtiveram 90% de melhora das alterações visuais; atribuiu, como causa da não melhora dos casos restantes, alterações significantes da papila constatadas no exame de fundo de olho no pré-operatório. Entre os nossos pacientes, aqueles portadores de adenomas não-secretantes foram os que apresentaram alterações visuais mais freqüentes, como já era esperado e descrito também por Landeiro<sup>27</sup>. Dos nossos 62 pacientes com alterações visuais, houve melhora de 84,2% dos casos; interessante notar que, em sua maioria, a ressecção foi parcial ou subtotal.

A distribuição dos pacientes de acordo com os resultados da imuno-histoquímica da nossa casuística diverge parcialmente da relatada por Kovacs e Horvath<sup>24</sup>, uma vez que incluímos os adenomas produtores de subunidade alfa como grupo especial e a percentagem de adenomas bi e pluri-hormonais foi

Tabela 1

	Kovacs e Horvath (1986)%	Saeger (1992)%	Tella (2002)%
Adenomas de células GH	14,0	17,0	9,2
Adenomas de células PRL	27,1	30,5	18,4
Adenomas de células ACTH	8,0	14,0	15,7
Adenomas de células TSH	1,0	< 1,0	–
Adenomas de células LH/FSH	6,4	2,5	1,3
Adenomas não secretantes	25,3	23,0	18,4
Adenomas pluri-hormonais	3,7	25,0	27,6
Adenomas GH/PRL	8,5	9,5	5,2

elevada. Kovacs e cols.<sup>25</sup> classificam os tumores produtores de mais de um hormônio em monomorfos, dimorfos e plurimorfos conforme a célula tumoral seja de linhagem mono ou pluriclinal, salientando que os adenomas são monoclonais e que nesses casos haveria alguma mutação na célula primitiva de origem. A nossa casuística também apresentou diferenças quando comparada à casuística de Saeger<sup>42</sup>, que segue a classificação do Clube de Patologia Hipofisária de Paris, conforme exposto na tabela 1.

## Referências

- AGUIAR PH, TATAGIBA M, SAMII M, OSTERTAG H: Métodos de estudo do potencial proliferativo das neoplasias primárias do sistema nervoso central. Arq Bras Neurocir 12:207-22, 1993.
- ALBERTI VN: Adenomas hipofisários: determinantes biológicos de agressividade. Tese (Livre-Docência). Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1995.
- BRITO JNO: Reconstrução selar simplificada. Tese (Doutorado). Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Campinas, 1996.
- BYNKE O, HILLMAN J: Role of transsphenoidal operation in the management of pituitary adenomas with suprasellar extension. Acta Neurochir (Wien) 100:50-5, 1989.
- COULDWELL WT, SIMARD MF, WEISS MH: Management of pituitary adenomas. Neurosurg Quart 4:248-74, 1994.
- CUSHING H: The pituitary body and its disorders. Philadelphia-London, J B Lippincott Comp, 1912, 297p.
- DOLENC VV: Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. Neurosurgery 41:542-52, 1997.
- DOTT NM, BAILEY P: A consideration of the hypophysial adenomata. Brit J Surg 13:314-66, 1925.
- FLICKINGER JC, NELSON PB, MARTINEZ AAJ, DEUTSCH M, TAYLOR F: Radiotherapy of nonfunctional adenomas of the pituitary gland. Cancer 63:2409-14, 1989.
- GLICK RP, TIESI JA: Subacute pituitary apoplexy: clinical and magnetic resonance imaging characteristics. Neurosurgery 27:214-9, 1990.
- GUIOT G, THIBAUT B: L'extirpation des adénomes hypophysaires par voie transphénoïdale. Neurochirurgia 1:133-50, 1958.
- HADDAD SF, VANGILDER JC, MENEZES AH: Pediatric pituitary tumors. Neurosurgery 29:509-14, 1991.
- HARDY J: La chirurgie de l'hypophyse par voie transphénoïdale. Etude comparative de deux modalités techniques. Ann Chir (Paris) 1:1011-22, 1967.
- HARDY J: Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clin Neurosurgery:185-216, 1969.
- HARDY J, VEZINA JL: ranssphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In Thompson RA, Green JR (eds): Advances in Neurology. New York, Raven Press, 1976, pp 261-74.
- HEILMAN CB, SHUCART WA, REBEIZ EE: Endoscopic sphenoidotomy approach to the sella. Neurosurgery 41:602-7, 1997.
- HIRSCH O: Hypophysentumoren – ein Grenzgebiet. Acta Neurochir (Wien) 5:1-10, 1858.
- HOSHINO T, WILSON CB: Review of basic concepts of cell kinetics as applied to brain tumors. J Neurosurg 42:123-31, 1975.
- HSU DW, HAKIM F, BILLER BMK, De la MONTE S, ZERVAS N, KLIBANSKI A, HEDLEY-WHYTE ET: Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. J Neurosurg 78:753-61, 1993.
- KABUTO M, KUBOTA T, KOBAYASHI H, KAKEUCHI H, NAKAGAWA T, KITAI R, KODERA T, KAWAI H, ARISHIMA H: Long-term evaluation of reconstruction of sella floor with a silicone plate in transsphenoidal surgery. J Neurosurg 88:949-53, 1998.
- KAPLAN HC, BAKER HL, HOUSER OW, LAWS ER Jr, ABBODD CF, SCHEITHAUER BW: CT of the sella turcica after transsphenoidal resection of pituitary adenomas. AJR 145:1131-40, 1985.
- KAYE AH, GONZALES MF: Biology of brain tumors. In Crockard A, Hayward R, Hoff JT (eds): Neurosurgery. The Scientific Basis of Clinical Practice. v.2. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1992, pp 527-43.
- KERNOHAN JW, SAYRE GO: Tumors of the pituitary gland and infundibulum. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1956, 90p.
- KOVACS K, HORVATH E: Tumor of the pituitary gland. Armed Forces Institute of Pathology – Atlas of tumor pathology. Second Series, Washington, 21:1-264, 1986.
- KOVACS K, HORVATH E, STEFANEANU L, BILBAO J, SINGER W, MULLER PJ, THAPAR K, STONE E: Pituitary adenoma producing growth hormone and adrenocorticotropin. A histological, immunocytochemical, electron microscopic and in situ hybridization study. Case report. J Neurosurg 88:1111-5, 1998.



26. KRISHT AF, VAPHIADES M, HUSAIN M: Pituitary apoplexy. In Krisht AF, Tindall GT (eds). Pituitary disorders. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 295-304.
27. LANDEIRO JA: Macroadenomas não funcionantes da hipófise: microcirurgia transesfenoidal e resultados. Tese (Doutorado). Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1994.
28. LANDEIRO JA, SILVA RF, FLORES MS, RAMOS LOPES CA, BRAGA FM: Complicações cranianas da microcirurgia transesfenoidal. Arq Bras Neurocir 14:76-82, 1995.
29. LANDOLT AM: History of transsphenoidal pituitary surgery. In Landolt AM, Vance ML, Reilly PL (eds): Pituitary adenomas. 1<sup>st</sup> ed. New York, Churchill Livingstone, 1996, pp 307-14.
30. LANDOLT AM, STREBEL P: Technique of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. In Krayenbuhl H (ed): Advances and technical standards in neurosurgery. Wien, Springer-Verlag, 1980, pp 119-77.
31. LAWS, ER: Pituitary tumors – therapeutic considerations: surgical. In Barrow DL, Selman W (ed): Concepts in neurosurgery. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp 395-400.
32. LITT AW, KRICHEFF II: Magnetic resonance imaging of pituitary tumors. In Wilkins R (ed): Contemporary diagnosis and management of pituitary adenomas. Baltimore, AANS Publications Committee, 1994, pp 1-19.
33. LLOYD RV: Surgical pathology of the pituitary gland. 1st ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993, pp 5-17.
34. MACBETH RG: An approach to the pituitary via a nasal osteoplastic flap. J Laryngol Otol 1961;75:70-7.
35. MATZKIN DC, BURDE RM: Neuro-ophthalmic manifestations of endocrine disease. In Barrow DL, Selman W(ed): Concepts in neurosurgery. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp 209-36.
36. McDONALD I: The visual manifestation of pituitary tumors. In Powell M, Stafford LL (eds): Management of pituitary tumors. New York, Churchill Livingstone, 1996, pp 63-76.
37. MINDERMANN T, WILSON C: Pediatric pituitary adenomas. Neurosurgery 36:259-69 1995.
38. MOLITCH M: Pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am 26:725-40, 1997.
39. NAKANE P, PIERCE GB: Enzyme-labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigens. Histochem Cytochem 14:929-30, 1966.
40. OSBORN AG, TONG KA: Handbook of neuroradiology: brain and skull. 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1996, pp 280-8.
41. PUCHNER MJA, KNAPPE UJ, LUDECKE DK: Pituitary surgery in elderly patients with acromegaly. Neurosurgery 36:677-84, 1995.
42. SAEGER W: Simmonds memorial lecture: pituitary adenoma classification. Endocr Pathol 92(Suppl.1):42-3, 1992.
43. SCOTT G, YU C, DILLON WP, NORMAN D, COLOMBO N, NEWTON TH, DE GROOT J, WILSON CB: MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas. AJR 151:799-806, 1998.
44. SOUZA HL, TELLA OI, BRAGA FM: Bases anatômicas para a cirurgia da região selar por via transfenoidal: estudo microanatômico de 25 corpos do esfenóide. J Bras Neurocirurg 8:5-14, 1997.
45. STEFANEANU L, KOVACS K: Light microscopic special stains and immunohistochemistry in the diagnosis of pituitary adenomas. In Lloyd RV (ed): Surgical Pathology of the Pituitary Gland. 1st ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1993, pp 34-51.
46. TELLA Jr OI: Adenomas hipofisários. Rev Neurociências 3:71-5, 1995.
47. TELLA Jr OI, HERCULANO MA, DELCELO R: Adenomas hipofisários: Relação entre invasividade e índice proliferativo tumoral (PCNA). Arq Neuropsiquiatr 58:1055-63, 2000.
48. WILSON CB: Role of surgery in the management of pituitary tumors. Neurosurg Clin North Am 1:139-60, 1990.

*Original recebido em outubro de 2002*

*Aceito para publicação em janeiro de 2003*

### **Endereço para correspondência:**

*Oswaldo Inácio de Tella Jr.*

*Rua São Paulo Antigo, 145 – bloco F – ap. 11*

*CEP 05864-010 – São Paulo, SP*

*E-mail: detella@uol.com.br*