

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS PRODUTORES DE ACTH

Aspectos neurocirúrgicos

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

RESUMO - Relatamos nossa experiência com 19 casos de adenomas hipofisários produtores de ACTH que foram tratados cirurgicamente. Os adenomas mono hormonais produtores de ACTH eram microadenomas em 50% dos casos, apresentando-se com o quadro típico da síndrome de Cushing. Os pluri-hormonais manifestaram-se por alterações visuais. O resultado do tratamento cirúrgico, geralmente por via transeptoefenoidal, foi satisfatório na maioria dos casos. Para os pacientes em que não conseguimos cura cirúrgica, foi indicada a radioterapia.

PALAVRAS-CHAVES: ACTH, adenoma, microadenoma transeptoefenoidal.

ACTH pituitary adenomas: neurosurgical aspects

ABSTRACT - We report our experience with 19 cases of ACTH secreting pituitary adenomas. They were microadenomas in 50% of the cases, coming with the typical picture of the Cushing syndrome. The ACTH adenoma associated with other types of hormones tend to show visual alterations. The treatment is often surgical using the transsphenoidal approach. The results were satisfactory in most of the cases. For those in which surgical cure was not reached, radiotherapy was indicated.

KEY WORDS: ACTH, adenoma, microadenoma transsphenoidal.

As células produtoras de ACTH concentram-se no terço central, na parte intermédia e nas asas laterais da adeno-hipófise e representam 10 a 20% das células. O ACTH é um peptídeo derivado de uma grande molécula chamada propiomelanocortina, também precursor do hormônio estimulador dos melanócitos e das beta-endorfinas. A regulação hipotalâmica positiva é feita principalmente pelo CRF (fator liberador do ACTH) e por outros neurotransmissores como a acetilcolina, serotonina, opiáceos, vasopressina, adrenalina, noradrenalina, polipeptídeo intestinal vasoativo e angiotensina II. O cortisol plasmático é responsável pela inibição da liberação de ACTH, segundo Scheithauer¹. O ACTH age estimulando a camada média da glândula supra-renal, zona fasciculada, para a produção de cortisol, que atua no metabolismo das gorduras, proteínas e carboidratos e também têm ação antiinflamatória. A síndrome de Cushing é causada principalmente por adenoma

hipofisário, adenoma da glândula supra-renal e por produção ectópica de ACTH, que às vezes são difíceis de diferenciar nos testes bioquímicos e de imagem². O excesso de secreção de ACTH por um adenoma hipofisário causa a doença de Cushing, que se caracteriza clinicamente por obesidade centrípeta, hirsutismo, estrias violáceas, fâcies em lua cheia, acne, hipertensão arterial e *diabetes mellitus*, sendo dez vezes mais freqüente no sexo feminino. A síndrome de Cushing é mais comum no sexo masculino e está relacionada com tumores do pulmão tipo "oat-cell" ou carcinóide, feocromocitoma, ovário e por hiperplasia ou tumor da supra-renal³.

A manifestação clínica da síndrome de Cushing é usualmente progressiva, por semanas ou meses, com períodos de quiescência. Existe obesidade centrípeta com deposição de gordura no tronco e na porção dorsal da área cervical muito mais do que nos membros. O fâcies de lua cheia deve-se a deposição de

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

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

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

gordura na face. Hipertensão arterial e hipocalcemia ocorrem pelo excesso de mineralocorticóides. *Diabetes mellitus* geralmente está presente. O hirsutismo consiste de pêlos finos no tronco, na face e membros. Estrias violáceas são outro achado comum, e, em metade dos pacientes, ocorrem irregularidades menstruais e impotência. Osteoporose acomete de 25 a 40% dos doentes, sendo responsável pelas fraturas dos arcos costais ou corpos vertebrais, podendo este distúrbio do metabolismo do cálcio associar-se a cálculos renais. Alterações mentais variam de simples alteração de humor até psicose grave. O sistema imunitário costuma estar deficiente, o que favorece a ocorrência de infecções. Em crianças, a síndrome de Cushing está associada a obesidade e baixa estatura⁴. Em 87% dos casos os adenomas são menores que 10 mm; são invasivos em apenas 10% dos pacientes. Existe correlação inversa entre o tamanho do tumor e a apresentação clínica, ou seja, a doença de Cushing associada a macroadenomas está relacionada com quadro clínico menos exuberante⁵.

O diagnóstico endocrinológico baseia-se na dosagem do cortisol plasmático, na pesquisa do nível de cortisol livre urinário de 24h, na dosagem de ACTH e no teste da depleção do cortisol com doses baixas de dexametazona. O tratamento é cirúrgico, segundo Post e Habas⁶, embora o uso de octreatide (análogo da somatostatina), bromoergocriptina e cyproheptadine tenham sido preconizados, sem resultados satisfatórios^{7, 8}.

O exame de ressonância magnética (RM) da região da sela turca é o exame de escolha, por permitir a localização do adenoma. Em alguns casos, ainda é necessária a dosagem do ACTH no sangue coletado dos seios petrosos inferiores, com ressecção parcial da hipófise⁹.

A síndrome de Nelson, que ocorre em pacientes submetidos a adrenalectomia bilateral com adenoma hipofisário, hoje é bastante rara devido as maiores facilidades diagnósticas. Está associada com a presença de macroadenoma, bastante invasivo, sendo o tratamento cirúrgico seguido de radioterapia^{10, 11}.

Neste estudo relatamos nossa experiência com 19 pacientes com tumores hipofisários produtores de ACTH, relacionando a clínica e o resultado cirúrgico entre os micro e macroadenomas. Chamamos ainda a atenção para os macroadenomas silenciosos, ou seja, sem clínica de Doença de Cushing mas com positividade à imuno-histoquímica para o ACTH.

MÉTODOS

Foram estudados 19 pacientes operados no Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, Hospital São Paulo e Hospital Samaritano em São Paulo, no período de 1990 a 2000.

Do ponto de vista clínico, foram analisados idade, sexo, alteração de campo visual, acuidade visual, exame de fundo de olho e alterações endócrinas. A avaliação endócrina foi realizada pelo endocrinologista que nos encaminhou o paciente.

Todos os pacientes foram submetidos a TC e/ou RM da região da sela turca e classificados de acordo com a escala de Hardy-Vezina¹² e Wilson¹³, que adotamos¹⁸.

Os pacientes foram operados pela via transeptoefenoidal, no início por incisão sublabial e, a partir de 1997, por via transnasal com auxílio de endoscopia. O acesso transcraniano foi órbito-pterional em um paciente e pterional ou subfrontal nos outros. O resultado foi considerado satisfatório quando houve regressão da sintomatologia e melhora das alterações hormonais. A radioterapia convencional ou radiocirurgia foi indicada quando o resultado cirúrgico não foi satisfatório.

Para o estudo da imuno-histoquímica, foi utilizado o método da avidina-biotina-peroxidase¹⁴, sendo pesquisados os seguintes hormônios: PRL, GH, ACTH, TSH, LH, FHS e sub-unidade alfa, nos cortes de parafina de quatro micras. Como controle positivo, foram usadas adenohipófises de cadáveres.

Para análise de nossos resultados, os pacientes foram divididos em três grupos: mono-hormonais (ACTH), 12 casos; bi-hormonais, 2 casos; e pluri-hormonais, 5 casos.

RESULTADOS

Em nosso estudo, não houve predomínio quanto ao sexo (7M:5F); e a faixa etária mais acometida foi a quarta e quinta décadas de vida nos adenomas mono-hormonais (Tabelas 1 e 2).

Do ponto de vista neuro-oftalmológico, hemianopsia bitemporal foi observada em oito pacientes, predominando nos bi e pluri-hormonais (Tabela 3).

A síndrome de Cushing foi observada nos adenomas mono e bi-hormonais. No outro grupo, as alterações endócrinas observadas estavam relacionadas com o aumento da Prolactina (Tabela 4).

Do ponto de vista radiológico, os achados estão descritos nas Tabelas 5 e 6, notando-se predomínio dos microadenomas nos mono-hormonais embora três pacientes apresentavam adenomas invasivos. Interessante notar que os adenomas bi e pluri-hormonais foram, na maioria, circunscritos.

A abordagem cirúrgica transeptoefenoidal foi usada em 15 casos, sendo necessária em um paciente abordagem transcraniana por apresentar sela turca normal e crescimento do tumor em ampulheta através do diafragma selar; em quatro casos foi usado um acesso combinado. A ressecção foi considerada total na maioria dos mono-hormonais (Tabelas 7 e 8).

A complicação cirúrgica mais freqüente foi a fistula liquórica, que ocorreu em dois pacientes.

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

Faixa etária (anos)	Adenoma		
	ACTH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
11 – 20	-	1	-
21 – 30	2	-	2
31 – 40	4	1	1
41 – 50	4	-	1
51 – 60	2	-	1
Total	12	2	5

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

Sexo	Adenoma		
	ACTH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Masculino	7	1	2
Feminino	5	1	3
Total	12	2	5

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

Alteração visual	Adenoma		
	ACTH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Amaurose unilateral	-	-	-
Hemianopsia bitemporal	3	2	3
Quadranto-anopsia	-	-	-
Sem alteração	9	-	2
Total	12	2	5

Tabela 4. Distribuição da casuística de acordo com a alteração endócrina.

Alteração endócrina	Adenoma		
	ACTH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Acromegalia	12	2	-
Amenorréia e galactorréia	1	-	2
Galactorréia	-	-	-
Galactorréia e acromegalia	-	-	1
Hipertireoidismo	-	-	-
Impotência e perda da libido	1	-	1
Perda da libido	-	-	-
Sem alterações	-	-	1
Total	12	2	5

Obs.: Um paciente com adenoma produtor de ACTH apresentava acromegalia/amenorreia e galactorreia e outro acromegalia/impotência e perda da libido.

Tabela 5. Distribuição da casuística de acordo com o grau de Hardy.

Grau de Hardy	Adenoma		
	ACTH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
1	6	0	0
2	3	2	3
3	2	0	1
4	1	-	1
Total	12	2	5

Tabela 6. Distribuição da casuística de acordo com o estágio.

Estádio	Adenoma		
	ACTH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
0	6	0	0
A	1	0	1
B	3	1	2
C	2	1	1
D	-	-	1
E	-	-	-
Total	12	2	5

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

Abordagem cirúrgica	Adenoma		
	ACTH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Transcraniana	-	1	-
Transepto-esfenoidal	10	1	4
Ambas	2	-	1
Total	12	2	5

Tabela 8. Distribuição da casuística de acordo com a ressecção cirúrgica.

Abordagem cirúrgica	Adenoma		
	ACTH	Bi-hormonais	Pluri-hormonais
Total	10	-	1
Subtotal	1	2	3
Parcial	1	-	2
Total	12	2	6



Fig 1. RM de região da sela turca, em cortes coronais e sagitais pré e pós operatórios de um macroadenoma produtor de ACTH.

DISCUSSÃO

A doença de Cushing é multissistêmica. Hipertensão arterial acomete três quartos dos casos, *diabetes mellitus* atinge 65% dos pacientes e outras alterações podem estar presentes, como hipocalcemia, hipotireoidismo, doença aterosclerótica e maior susceptibilidade a infecções, de acordo com as descrições de Yanovski et al.¹⁵. Estes mesmos autores, assim como Trainer et al.¹⁶ relatam o estado de hipocortisolismo que se estabelece no pós-operatório imediato, com cortisol plasmático geralmente abaixo de 5 $\mu\text{g/dL}$, quando o resultado é satisfatório. No dia do ato operatório, o paciente deve receber hidrocortisona ou dexametazona.

Wilson¹³ descreve a maior casuística pessoal com 221 casos, ressaltando que o critério para cirurgia na Doença de Cushing era inteiramente clínico até o

advento da RM. Chama atenção, em alguns casos de dúvida, para a necessidade de cateterização do seio petroso inferior, para localizar a lesão, com gradiente de ACTH de 2:1 no lado afetado. Cento e setenta e três pacientes foram submetidos à adenolectomia seletiva, 25 à hipofisectomia total, seis à hipofisectomia parcial e, em 12 pacientes não foi achado o tumor. Vinte pacientes foram reoperados e três foram submetidos a adrenalectomia bilateral. O seu resultado final de cura foi ao redor de 75%, sendo mais nítido nos pacientes com micro do que com macroadenomas e o resultado foi independente da idade de início dos sintomas. O autor cita radioterapia para os casos de síndrome de Nelson, tipo de patologia de que não tivemos nenhum caso.

Os adenomas produtores de ACTH também podem ser divididos em dois grupos. Os mono-hor-

monais são microadenomas geralmente localizados, que possibilitam remoção total. Entretanto, isto não é observado em todos os casos. O que ocorreu em um de nossos pacientes ilustrativo. Na primeira cirurgia houve remoção localizada da lesão, sem melhora da sintomatologia; o paciente foi re-operado e removida praticamente 90% da hipófise e novamente o resultado foi insatisfatório. Houve fistula líquórica no pós-operatório, que poderíamos chamar de alto débito, sendo a mais difícil de ser controlada em toda nossa série, requerendo reintervenção e uso de cola de fibrina; dois meses mais tarde o paciente foi submetido a adrenalectomia bilateral, sendo finalmente considerado curado. Outro caso que merece descrição especial foi o de uma paciente portadora de macroadenoma momo-hormonal que, além dos aspectos físicos e dosagens hormonais típicos de doença de Cushing, apresentou também alteração do sexto nervo à esquerda (Fig 1). Em um dos casos, o sangramento venoso foi intenso, o que dificultou a visualização perfeita do tumor; mas, por estarmos orientados pela RM e ser um microadenoma de base, o resultado foi excelente. Esta mesma experiência é relatada por Wilson¹³.

O número de adenomas mono-hormonais representou apenas 50% de nossos casos, embora a literatura os cite ao redor de 80%⁵. Estes adenomas bi e pluri-hormonais são de tipo macro e tendem a ser invasivos; alguns casos merecem considerações especiais. Um dos nossos pacientes mais jovem apresentou-se com perda visual, o tamanho da sela turca era normal e o tumor crescia para a região do terceiro ventrículo, com área de necrose intratumoral levando ao diagnóstico pré-cirúrgico de craniofaringeoma; a remoção foi subtotal e o tumor era misto, ACTH e LH. Outro paciente apresentava um tumor que invadia e ocupava o seio esfenoidal inteiramente; foi operado por via transeptoesfenoidal três vezes, sendo o resultado, visível à RM, bastante insatisfatório. O paciente foi encaminhado para radioterapia.

O microadenoma foi visibilizado pelo exame de RM e durante o ato operatório, o aspecto do tumor era bastante diferente da hipófise normal. O sangramento durante a cirurgia foi maior, provavelmente pela fragilidade vascular presente nestes pacientes.

A origem dos adenomas hipofisários que produzem mais de um hormônio é obscura. A maioria dos adenomas são monoclonais e, portanto, nascem de uma única célula. A citogênese dos adenomas bi ou pluri-hormonais leva-nos a crer que alguns adenomas não são monoclonais e que o fator causal da transformação neoplásica atinge dois ou mais tipos diferentes de células. Uma diferenciação multidirecional de células primitivas pode explicar o desenvolvimento

dos tumores pluri-hormonais. Outra hipótese seria a trans-diferenciação de um tipo único de célula, como resultado das mutações durante a progressão do tumor¹⁷.

CONCLUSÃO

Os adenomas produtores de ACTH mono-hormonais quando se apresentam como microadenomas e bem individualizados pela RM possibilitam uma remoção total. Os macroadenomas manifestam-se com clínica menos exuberante e o resultado cirúrgico é menos satisfatório.

A positividade para o ACTH pela imuno-histoquímica para os adenomas bi e pluri-hormonais nem sempre se relaciona com a apresentação clínica dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Scheithauer BW. The pituitary and sellar region. In Sternberg SS (ed). *Diagnostic surgical pathology*. Vol.1. New York: Raven Press, 1994:493-522.
2. Graham KE, Samuels MH. Cushing's disease. In Krisht AL, Tindall GT (eds). *Pituitary disorders*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:209-224.
3. McCutcheon IE, Oldfield EH. Cortisol: regulation, disorders and clinical evaluation. In Barrow DL, Selman W (eds). *Concepts in neurosurgery: neuroendocrinology*. Baltimore: William & Wilkins, 1992:117-173.
4. Luciano MG, Oldfield EH. The diagnosis of Cushing's disease. In Wilkins R (ed). *Contemporary diagnosis and management of pituitary adenomas*. Baltimore: AANS Publications Committee, 1994:101-124.
5. Pernicone PJ, Scheithauer BW. Invasive pituitary adenomas and pituitary carcinomas. In Lloyd RV (ed). *Surgical pathology of the pituitary gland*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993:116-121.
6. Post K, Habas J. Cushing's disease: results of operative treatment. In Wilkins R (ed). *Contemporary diagnosis and management of pituitary adenomas*. Baltimore: AANS Publications Committee, 1994:139-150.
7. Hayashi H, Mercado-Asis LB, Murayama M, Yamakita N, Yasuda K, Miura K. Reduction of pituitary tumor size with clinical and biochemical improvement with bromocriptine in a normoprolactinemic Cushing's disease. *Endocrinol Japon* 1990;37:875-882.
8. Boscaro M, Sonino N. Cushing's disease: medical treatment. In Landolt AM, Vance ML, Reilly PL (eds). *Pituitary adenomas*. New York: Churchill & Livingstone, 1996:417-430.
9. Lüdecke DK, Knappe UF, Glagla G. Cushing's disease: surgical results and prognosis. In Landolt AM, Vance ML, Reilly PL (eds). *Pituitary adenomas*. New York: Churchill & Livingstone, 1996:353-362.
10. Howlett TA, Plowman PN, Wass JAH, Rees LH, Jones AE, Besser GM. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clin Endocrinol* 1989;31:309-323.
11. Sett PK, Crockard HA, Powell M, Lightman S, Jacobs H. Cavernous sinus involvement in recurrent Nelson's syndrome. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;104:69-72.
12. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In Thompson RA, Green JR (eds). *Advances in neurology*. New York: Raven Press, 1976:261-274.
13. Wilson CB. Role of surgery in the management of pituitary tumors. In Rosenblum ML (ed). *Neurosurgery clinics of North America*. Vol.1. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990:139-160.
14. Hsu DW, Raine J, Fanger H. A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. *Am J Clin Pathol* 1981;75:734-738.
15. Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Niemann LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. *JAMA* 1993;269:2232-2238.
16. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol* 1993;38:73-78.
17. Kovacs K, Horvath E, Stefaneanu L, et al. Pituitary adenoma producing growth hormone and adrenocorticotropin: a histological, immunocytochemical, electron microscopic and in situ hybridization study. *Case report. J Neurosurg* 1998;88:1111-1115.
18. Tella OI Jr, Herculano MA, Delcello R, Aguiar PH. Prolactinomas: aspectos neurocirúrgicos. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:106-112.