

MACROADENOMA DA HIPÓFISE

Associado a Sarcoidose Pulmonar e Cutânea

HELENA VILAR, E. LACERDA NOBRE, ZULMIRA JORGE, J. SOUSA FILIPE, J. JÁCOME DE CASTRO
Serviços de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e de Neurocirurgia. Hospital Militar Principal. Lisboa

RESUMO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa de etiologia desconhecida, que pode atingir todos os órgãos e sistemas, afectando o Sistema Nervoso Central em cerca de 5% dos doentes.

Apesar da região hipotalamo-hipofisária poder ser uma das áreas envolvidas pela neurosarcoidose, as lesões pseudo tumorais são muito raras.

Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, de 42 anos, raça caucasiana, seguido em consultas de Pneumologia e Dermatologia por sarcoidose pulmonar e cutânea. Cinco meses após o diagnóstico iniciou corticoterapia com melhoria clínica e imagiológica evidente. Nos dois meses seguintes inicia quadro de alterações da visão e discreta diminuição da libido, negando no entanto, outras queixas sugestivas de hipofunção hipotalamo-hipofisária.

A avaliação laboratorial (doseamentos basais e provas de estimulação) mostrou a existência de um panhipopituitarismo.

A RMN CE identificou volumosa lesão, intraselar, com extensão supra-selar e para-selar direita, determinando compressão do quiasma óptico, erosão do pavimento selar e invasão do seio cavernoso. A campimetria foi compatível com hemianópsia bitemporal. Para descompressão quiasmática e estudo histológico da lesão, o doente foi submetido a craniotomia frontal direita com exérese subtotal da lesão hipofisária. O diagnóstico histológico revelou adenoma da hipófise sem expressão hormonal imuno-histoquímica (THNF). O doente iniciou radioterapia seis meses após a terapêutica cirúrgica.

Apesar da maior precisão dos meios actuais de diagnóstico, as lesões hipofisárias continuam a levantar dificuldades ao endocrinologista, sendo a sua identificação fundamental para determinar a orientação terapêutica futura. Por vezes o diagnóstico definitivo só é conhecido recorrendo à determinação histológica da lesão (biópsia/cirurgia).

Salienta-se a raridade de casos descritos de associação de sarcoidose e adenoma da hipófise, o que levanta a dificuldade no diagnóstico diferencial com a neurosarcoidose a qual tem uma abordagem médica preferencial e prognóstico diferente.

Palavras-chave: Sarcoidose, Macroadenoma Hipofisário, Hipopituitarismo

SUMMARY

PITUITARY MACROADENOMA ASSOCIATED WITH PULMONARY AND CUTANEOUS SARCOIDOSIS - A CLINICAL CASE

Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown etiology that can affect all organs and systems, including the central nervous system in approximately 5% of patients. Although the hypothalamo-hypophyseal system may be one of the areas affected by neurosarcoidosis, pseudotumoral lesions are very rare.

This paper reports the case of a 42-year-old male Caucasian patient followed by the Pneumology and Dermatology services for pulmonary and cutaneous sarcoidosis. Corticotherapy was initiated five months from diagnosis and the patient showed clear clinical and imagiological signs of improvement. In the following two months, the patient experienced visual disturbances and a slight decrease in libido, but denied having other symptoms associated with hypothalamo-hypophyseal hypofunction.

Laboratorial evaluation (basal determinations and stimulation tests) revealed panhypopituitarism.

The EC-NMR showed a bulky intrasellar lesion extending into the suprasellar and right parasellar regions, with evidence of optic chiasm compression, erosion of the floor of the sella and cavernous sinus invasion. Campimetry showed a bitemporal hemianopsia. For the purposes of chiasmatic decompression and histological study of the lesion the patient underwent a right frontal craniotomy, with a subtotal resection of the hypophyseal lesion. The histological diagnosis revealed a pituitary adenoma with no immunohistochemical expression. The patient began radiotherapy six months after surgery.

Although today's diagnostic tools allow for a high degree of accuracy, hypophyseal lesions still present problems to the endocrinologist as their identification is essential for determining the appropriate treatment. At times the final diagnosis is only achieved after a histological identification of the lesion (biopsy/surgery).

It should be noted that the described cases of association between sarcoidosis and hypophyseal adenoma are very rare, making the differential diagnosis with neurosarcoidosis difficult – a condition which has a preferential medical approach and a different prognosis.

Key-words: Pituitary Macroadenoma, Sarcoidosis, Hypopituitarism

INTRODUÇÃO

O envolvimento da região hipotálamo-hipofisária por processos granulomatosos, infiltrativos ou autoimunes, é uma causa rara de disfunção hipotalâmica ou de hipopituitarismo de causa não vascular¹.

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multisistémica, que pode afectar o Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico em cerca de 5% dos doentes. A neurosarcoidose pode constituir um desafio diagnóstico, sobretudo se surge apenas com localização cerebral e sem manifestações sistémicas. As localizações cerebrais mais frequentes são meníngea e para-ménígea, hipotálamo-hipofisária, e nos pares cranianos². O envolvimento parenquimatoso, sobretudo periventricular e do revestimento endimário, também é frequente³. Raramente, a neurosarcoidose surge como uma massa intracraniana. No entanto, ultimamente têm sido descritos vários casos de granulomas intracranianos, reforçando a ideia de que a sarcoidose pode praticamente mimetizar qualquer lesão tumoral intracraniana⁴.

Serve o presente caso clínico para chamar a atenção para a importância do diagnóstico diferencial entre a neurosarcoidose e um tumor hipofisário, na presença de volu-

mosa massa hipofisária associada a hipopituitarismo, no contexto de uma sarcoidose sistémica.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 42 anos, militar no activo, com os diagnósticos de sarcoidose cutânea e pulmonar, seguido nas consultas de Dermatologia e Pneumologia. O diagnóstico de sarcoidose cutânea foi efectuado após biópsia cutânea, e o de sarcoidose pulmonar foi confirmado por TAC torácica (figura 1).

Cinco meses após o diagnóstico inicia corticoterapia (prednisolona 40 mg/dia) com melhoria imagiológica evidente e normalização das provas de função respiratória.

Nos dois meses seguintes, inicia quadro de diminuição da visão e discreta diminuição da libido. Nesta altura foi enviado às consultas de Oftalmologia e Neurologia, verificando-se ao exame objectivo a presença de restrição bitemporal dos campos visuais, confirmada por campimetria (figura 2). O exame neurológico era normal. O doente foi submetido a RMN CE que revelou: ... *volumosa lesão ocupando o espaço intra-selar, apresentando extensão supra-selar e para-selar direita ... expansão da loca se-*



Fig. 1 - Fibrose intersticial com padrão em favo de mel ... múltiplas adenopatias mediastínicas e hilares bilaterais ... fígado e baço aparentemente homogêneos. A existência de fibrose intersticial determina o estágio IV.

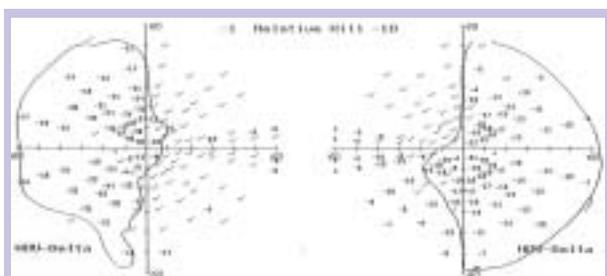


Fig. 2 - Restrição bitemporal dos campos visuais.

lar, com erosão/remodelação do pavimento e dorso; obliteração parcial da cisterna supra-selar determinando compressão do quiasma óptico ... extensão ao seio cavernoso direito ... os aspectos, descritos, traduzem mais provavelmente macroadenoma hipofisário. (figura 3).

Perante este quadro clínico, o doente foi enviado à consulta de Endocrinologia. Queixava-se apenas de diminuição da libido. Ao exame objectivo não apresentava sinais sugestivos de hipopituitarismo. A avaliação analítica efectuada, revelou hipogonadismo hipogonadotrófico e cortisolémia no limite inferior do normal (Quadro I).

Fez uma prova de hipoglicemia insulínica (com 0,15 U/Kg) que demonstrou panhipopituitarismo (Quadro II).

A densitometria bifotónica da coluna lombar e colo do fémur foi sugestiva de osteopénia ao nível da coluna lombar (Quadro III).

Nesta altura, e perante o quadro de volumosa massa da região selar associada a sarcoidose cutânea e pulmonar, colocou-se a dúvida de diagnóstico entre neurosarcoidose e macroadenoma da hipófise endócrino-inactivo.

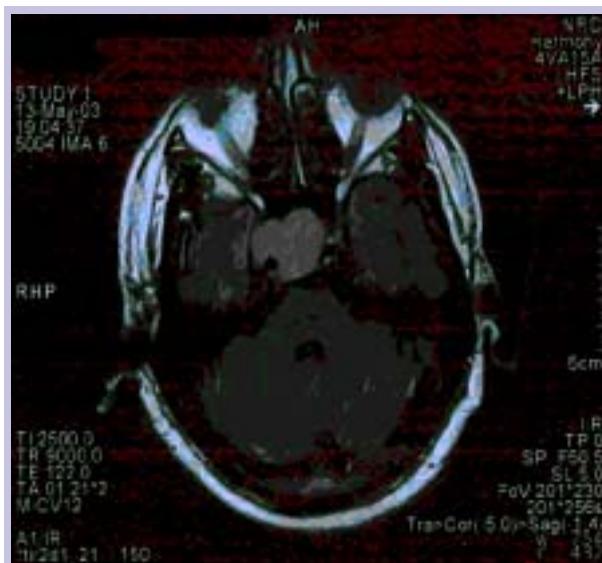


Fig. 3 - Volumosa lesão ocupando espaço intra-selar, apresentando extensão supra-selar e para-selar direita ... expansão da loja selar, com erosão / remodelação do pavimento e dorso; obliteração parcial da cisterna supra-selar determinando compressão do quiasma óptico ... extensão ao seio cavernoso direito ... os aspectos descritos, traduzem mais provavelmente macroadenoma hipofisário.

Quadro I - Doseamentos basais / pré-cirurgia

	Valores normais	
FSH	0,7 – 11,1 mUI/ml	2,6
LH	0,8 – 7,6 mUI/ml	2,3
PRL	2,5 – 17 ng/ml	7
TSH	0,4 – 4 µUI/ml	1,23
T₄L	0,8 – 1,9 ng/dl	0,79
ACTH	9 – 52 pg/ml	21,6
Cortisol	5 – 25 µg/dl	5,5
HGH	0 – 7 ng/ml	0,2
IGF₁	54 – 329 mg/ml	172
Testosterona T	2,6 – 16 ng/ml	1,04
SHBG	10 – 73 mmol/L	16,2
ACE plasmático	8 – 52 UI/L	132

Quadro II - Prova de Hipoglicemia Insulínica / pré-cirurgia

	0'	30'	45'	60'	75'	90'	120'	150'
Glicemia	68	12	99	39	35	231	268	224
Cortisol	5,5	5,6	7	7,9	8,1	9	7,2	6,1
GH	0,11	0,12	0,12	0,13	0,13	0,07	0,04	0,05

Quadro III - Densitometria Óssea da coluna lombar e colo fémur

	BMD	T score	Z score
Coluna lombar L₂ – L₄	0,86	- 2,1	- 2,0
Colo fémur	0,97	0,3	0,9

O doente foi submetido a terapêutica cirúrgica para descompressão quiasmática e estudo histológico da lesão, tendo efectuado craniotomia frontal direita, com

exérese subtotal da lesão hipofisária. O diagnóstico foi de adenoma da hipófise sem expressão hormonal imuno-histoquímica.

Após um período de diabetes insípida transitória controlada com desmopressina, ficou medicado com prednisona 7,5 mg/dia, levotiroxina 0,125 mg/dia, testosterona 250 mg 15/15 dias IM, alendronato 70 mg/semana e carbamazepina 400 mg/dia.

Fez RMN CE de controlo em que mostrou: ... *macroadenoma hipofisário residual holoselar, que ocupa e expande a loja selar com extensão inferior intra-esfenoidal assimétrica de predomínio direito. Extensão para o seio cavernoso direito, desviando lateralmente a carótida intracavernosa ... não existem sinais de compressão das vias ópticas anteriores.* (figura 4).

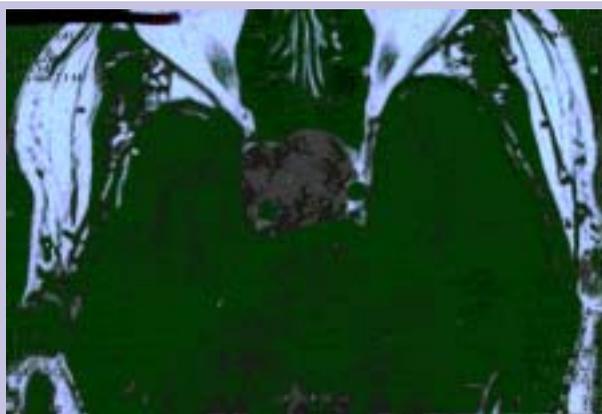


Fig. 4 - Macroadenoma hipofisário residual holoselar, que ocupa e expande a loja selar com extensão inferior intra-esfenoidal assimétrica de predomínio direito. Extensão para o seio cavernoso direito, desviando lateralmente a carótida intracavernosa ... não existem sinais de compressão das vias ópticas anteriores.

Houve nítida melhoria campimétrica, persistindo apenas uma quadrântopsia temporal superior esquerda (figura 5).

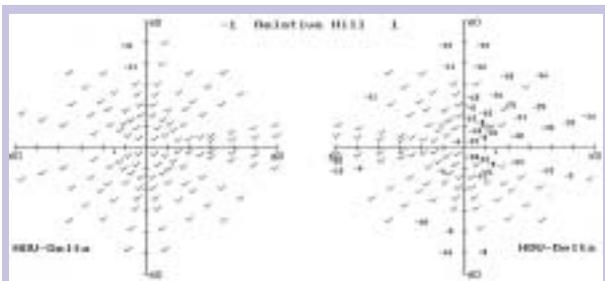


Figura 5 - Quadrântopsia temporal superior esquerda.

O diagnóstico definitivo foi de macroadenoma da hipófise endócrino-inativo associado a sarcoidose pulmonar e cutânea.

Dada a impossibilidade de remoção completa da lesão hipofisária pelo seu volume e características invasivas, o doente iniciou radioterapia adjuvante.

DISCUSSÃO

Os tumores não funcionantes da hipófise representam cerca de 25% de todos os adenomas hipofisários⁵. Habitualmente são macroadenomas e apresentam-se com clínica relacionada com efeito de massa (cefaleias, alterações da visão), com sintomas neurológicos, ou ainda com hipopituitarismo⁶. A cirurgia transfenoidal (ou mais raramente transfrontal) é a principal forma de reduzir as dimensões do tumor (em 90% dos doentes) e minorar a clínica relacionada com o efeito de massa⁷. Cerca de 15% destes tumores têm recidiva aos 5 – 6 anos após ressecção cirúrgica. A radioterapia adjuvante pode ser necessária nos tumores residuais para evitar a recorrência tumoral. As novas terapêuticas farmacológicas para este tipo de tumor não têm demonstrado grande benefício, pelo que a cirurgia transfenoidal continua a ser a terapêutica de eleição. No entanto, pequenos adenomas assintomáticos sem compromisso visual, podem ser submetidos a uma vigilância adequada sem necessidade de intervenção imediata⁸.

O envolvimento hipotalamo-hipofisário por doenças granulomatosas, infiltrativas ou auto imunes, é uma causa rara de disfunção hipotalâmica adquirida ou hipopituitarismo¹. A sarcoidose é uma doença granulomatosa multisistêmica, que pode afectar o sistema nervoso central e periférico em cerca de 5% dos doentes⁹. A neurosarcoidose pode constituir um desafio diagnóstico, sobretudo se surge apenas com localização cerebral e sem manifestações sistêmicas, levando muitas vezes à necessidade de estudo histológico da lesão. É, no entanto, um diagnóstico a considerar em qualquer doente com sarcoidose diagnosticada e no qual surjam sintomas neurológicos de novo. A terapêutica habitual é médica, sendo os corticosteroides os agentes mais utilizados na neurosarcoidose. Outros imunossuppressores adjuvantes têm sido discutidos, no sentido de minimizar os efeitos colaterais das altas doses de corticóides, como a ciclosporina, a azatioprina, o metotrexato, a ciclofosfamida, o clorambucil ou eventualmente a radioterapia¹⁰. O prognóstico da neurosarcoidose não está ainda completamente definido e depende da localização das lesões. 70% dos doentes têm uma forma de doença monofásica, outros uma forma com recidivas frequentes e ainda, os restantes, uma doença com de-

terioração progressiva. Cerca de 10% dos doentes, sobretudo os que têm envolvimento do SNC ou hidrocéfalo, morrem quer pelo processo inflamatório em si, quer pelo tratamento efectuado^{11,12}.

A propósito do doente apresentado, apesar de ser possível a coexistência de duas entidades diferentes, como a sarcoidose e o tumor hipofisário não funcionante, numa revisão extensa da literatura apenas foi encontrado um caso publicado com esta associação¹³. Assim, existia a dúvida entre tratar-se de um processo inflamatório de neurosarcoidose com envolvimento hipofisário, ou um tumor hipofisário não funcionante, pondo em causa a decisão terapêutica futura (cirurgia vs corticoterapia).

A avaliação clínica e laboratorial realizada não permitiu a orientação do diagnóstico, não tendo sido possível realizar o doseamento de CSF-ACE, dadas as dimensões da lesão e o risco inerente de complicações da punção lombar. A RMN CE, embora a favor de macroadenoma da hipófise, não permitia excluir a presença de outro tipo de lesão ocupando espaço.

O caso foi discutido com outros serviços de endocrinologia, diferenciados no campo da neuroendocrinologia, persistindo a dúvida diagnóstica e a atitude terapêutica a tomar, tendo sido diferentes as sugestões apresentadas pelos vários serviços. Optou-se pela abordagem cirúrgica para descompressão da via óptica e confirmação histológica da lesão. Verificou tratar-se de um adenoma hipofisário sem expressão hormonal imuno-histoquímica. Pela impossibilidade de remoção completa da lesão, o doente foi submetido a radioterapia adjuvante.

Sendo raros os casos descritos de associação entre neurosarcoidose e adenoma hipofisário, e diferentes as opções terapêuticas e prognóstico, serve o presente caso clínico para chamar a atenção para a importância do diagnóstico diferencial entre estas duas en-

tidades, no contexto de uma sarcoidose sistémica. Neste caso, a análise histológica da massa permitiu o diagnóstico final e a decisão terapêutica adequada, permitindo a descompressão da via óptica e evitando uma terapêutica inadequada com altas doses de corticóides e atraso na cirurgia o que poderia ter comprometido a visão do doente.

BIBLIOGRAFIA

1. TAMAGNO G, MURIALO G: Amenorrhea – galactorrea syndrome as an uncommon manifestation of isolated neurosarcoidosis. *Ann Ital Med Int* 2001;16(4):260–6
2. DELANEY P: Neurologic manifestations of sarcoidosis: review of the literature, with report of 23 cases. *Ann Inter Med* 1997;87:336–346
3. SPENCER N, ROSS G: Aqueductal obstruction in sarcoidosis. *Clin Neuropathol* 1989;8:158–161
4. SCOTT TF: Neurosarcoidosis: progress and clinical aspects. *Neurology* 1993;43:8–12
5. ARAFAH BM: Reversible hypopituitarism in patients with large non-functioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1173
6. *Endocrinology and Metabolism of North America. Pituitary tumours: diagnosis and management.* September 1987
7. RIDGWAY EC, KLIBANSKY A: Pure alpha-secreting pituitary adenomas. *N Eng J Med* 1981;304:1254–1259
8. ILAN S, SHLOMO M: Management of pituitary tumours. *Ann Inter Med* 1998; 129(6):472–483
9. MURIALDO G, TAMAGNO G: Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J Endocrinol Invest* 2002;25(7):650–662
10. AGBOGO BN, STERN BJ: Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1995;52:875–879
11. LUKE RA, STERN BY: Neurosarcoidosis: the long term clinical course. *Neurology* 1987;37:461
12. BATSAKIS JG, EL-NAGGAR AK: Inflammatory pseudo-tumour: what is it? How does it behave? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:329–331
13. GOLKOROWSKY F, TROFIMIUK M: Nonfunctional pituitary adenoma and pulmonary sarcoidosis – a case report. *Przegl Lek* 2002;59(12):1038-1040

