

Hiponatremia e Macro-adenoma da hipófise

Hyponatremia and Pituitary Macroadenoma

Ana Araújo¹, Pedro Soares¹, Míriam Magalhães¹, Clara Brito¹, Diana Fernandes¹, Luísa Teixeira¹, Leonel Pinto², Renato Saraiva³

¹ Interno em Formação Específica de Medicina Interna, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Leiria - Pombal

² Assistente em Medicina Interna, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Leiria - Pombal

³ Director de Serviço, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Leiria - Pombal

Correspondência: Ana Araújo › Hospital de Santo André – Leiria › Serviço de Medicina 1 › Rua Olhalvas – Pousos 2410-197 LEIRIA › anamlaraujo@gmail.com

RESUMO

A regulação do equilíbrio natrémico é mediada entre outros por osmoreceptores hipotalâmicos que controlam os mecanismos da sede e da secreção de hormona anti-diurética. Qualquer lesão ou compromisso do hipotálamo ou da hipófise anterior podem alterar este balanço. Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 61 anos que se apresentou ao serviço de urgência com manifestações neurológicas em contexto de uma hiponatremia grave cuja investigação médica levou ao raro diagnóstico de insuficiência adrenal secundária a um macroadenoma da hipófise. Nestes casos, a hiponatremia resulta principalmente da diminuição de efeito de feedback negativo dos glicocorticóides sobre a hormona anti-diurética e/ou da diminuição da filtração glomerular devido ao hipocortisolismo.

PALAVRAS-CHAVE

Hiponatremia; Macroadenoma da hipófise; Insuficiência adrenal secundária.

ABSTRACT

Regulation of sodium level is mediated by several mechanisms, including hypothalamic osmoreceptors which control thirst and excretion of anti-diuretic hormone. Any injury or impairment of the hypothalamus or anterior pituitary may alter sodium balance. The authors describe a case of a patient of 61 years who presented to emergency department with neurological manifestations in a context of severe hyponatremia whose medical research led to the rare diagnosis of adrenal insufficiency secondary to a pituitary macroadenoma. In these cases, hyponatremia results mainly from decreased negative feedback effect of glucocorticoids on the anti-diuretic hormone and / or decreased glomerular filtration due to hypocortisolism.

KEYWORDS

Hyponatremia; Pituitary macro-adenoma; Secondary adrenal insufficiency.

INTRODUÇÃO

O sódio é o catião extracelular dominante, não atravessa a membrana celular livre-

mente pelo que assume um papel extremamente importante no equilíbrio osmótico. De facto, a sua homeostase é vital para o normal funcionamento das células. O seu

nível sérico normal varia de 135-145 mEq/L. A hiponatremia (HN), definida como um nível sérico inferior a 135 mEq/L, é considerada grave quando inferior a 125 mEq/L¹. É um distúrbio electrolítico frequente e sinal de doenças relativamente comuns como a insuficiência cardíaca, a insuficiência renal ou a cirrose hepática. Raramente se apresenta como primeira manifestação de macroadenoma da hipófise². Os adenomas hipofisários são os tumores intracranianos mais frequentes nos adultos³ e são responsáveis pela maioria das síndromas de hipo ou hipersecreção de hormonas hipofisárias⁴. Desenvolvem-se a partir de células epiteliais pituitárias e representam cerca de 10-15% de todos os tumores intracranianos. São chamados de macroadenomas quando têm diâmetro superior a 10 mm e de microadenomas quando menores³. A sua origem ainda não está completamente esclarecida. No entanto, a teoria mais plausível assenta numa transformação neoplásica monoclonal das células pituitárias⁴. De facto, a natureza monoclonal da maioria dos tumores hipofisários e a sua falta de resposta ao retrocontrolo negativo das hormonas produzidas pelos órgãos-alvo reforçam esta hipótese³. Em regra geral, são benignos, sendo rara a neoplasia maligna com metastização. A morbilidade e a mortalidade que lhes estão associadas, relacionam-se essencialmente com as complicações resultantes do efeito de massa por compressão das estruturas vizinhas e da disfunção endócrina³. As alterações hormonais observadas dependem do tipo de célula que está na origem da neoplasia. Existem tumores lactotrofos, somatotrofos, corticotrofos, tirotrofos, gonadotrofos ou mesmo pluri-hormonais. De referir que 30% não são clinicamente secretores, chamados de não-funcionantes⁴.

CASO CLÍNICO

Doente de 61 anos, do sexo feminino, com antecedentes de hipertensão arterial,

diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, obesidade grau I, otosclerose do ouvido esquerdo e síndrome depressiva que recorreu ao serviço de urgência (SU) por tonturas, desequilíbrio, cefaleias, náuseas, vómitos, disartria e sonolência com uma semana de evolução. Tratava-se de uma doente medicada diariamente com 300 mg de acarbose, 120 mg de gliclazida, 1500 mg de metformina, 2,5 mg de indapamida e 10 mg de escitalopram.

Aquando da observação, apresentava-se sonolenta, desorientada e disártrica. Apirética, não eram evidentes sinais de rigidez da nuca. Com prova de Romberg estável na linha média, sem evidência de marcha atáxica sendo que o restante exame neurológico sumário apenas objectivou discreto nistagmus do olhar conjugado horizontal bilateral sugerindo uma síndrome vertiginosa periférica. Hemodinamicamente estável, exibia uma auscultação cardio-pulmonar normal, não se observavam edemas periféricos, alterações da pele, pilosidade ou distribuição da gordura corporal em relação com o género e a idade.

Numa primeira abordagem, realizou no SU, análises de rotina englobando hemograma, função renal, hepática, ionograma e doseamento da proteína C reactiva que revelaram uma HN grave de 113 mmol/L e uma hipocaliémia de 2,3 mmol/L, um electrocardiograma (ECG) que não demonstravam alterações de ritmo e uma tomografia axial computadorizada (TAC)-crânioencefálica (CE) que levantou a hipótese de uma lesão expansiva selar e supra-selar (fig. n.º 1).

Posteriormente internada no Serviço de Medicina 1, realizou doseamento da osmolaridade sérica e estudo da urina das 24 horas com doseamento da microalbuminúria, depuração da creatinina e ionograma com intuito de averiguar etiologia das alterações iónicas acima descritas (quadro n.º I). Este evidenciou uma perda urinária de sódio importante. A interpretação das osmolaridades séricas e urinárias revelou uma excreção de água inadequadamente baixa.

FIGURA 1

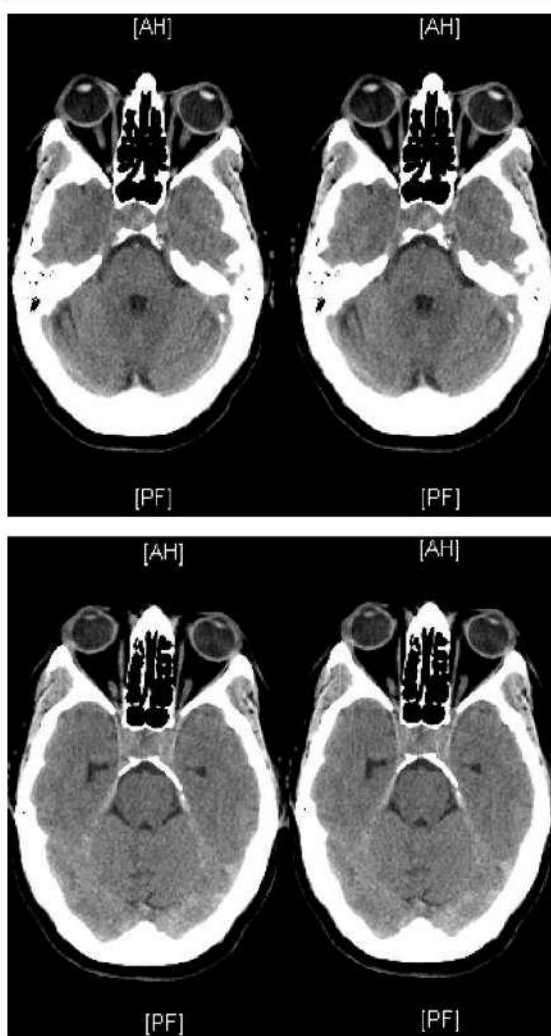
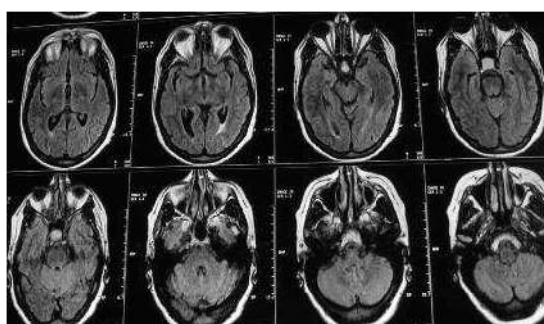


FIGURA 2



Foi também sujeita á realização de uma ressonância magnética nuclear (RM) da região selar (fig. n.º 2) que confirmou uma lesão expansiva com crescimento supra e infra-selar medindo cerca de 2,0 x 1,6 cm que na sua extensão inferior condicionava erosão do pavimento selar, exercendo superiormente efeito de massa sobre o quiasma óptico e que lateralmente envolvia parcialmente ambas as carótidas internas sem envolvimento dos seios cavernosos. Perante o diagnóstico imagiológico de macroadenoma da hipófise, foi feita a sua caracterização hormonal com estudo dos seus eixos (quadro n.º II) que demonstrou défice de somatotrofina, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipocortisolismo secundário. O macroadenoma não revelou ter características secretoras, estando associado a deficiência de vários eixos mas sem

QUADRO I

	Doseamentos	Valores de Referência	Apreciação
Sumária da Urina	pH:7 Leucócitos: 15/µL Nitritos: Negativo Proteínas: Glicose: Negativo Eritrócitos: Negativo Bilirrubina: Negativo Urobilinogénio: 2 E.U./dL Acetona: Negativo	pH:7 Até 75/µL Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Até 2 E.U./dL Negativo	Proteinúria
Urina das 24h	Na ⁺ : 327 mmol/L K ⁺ : 100 mmol/L Microalbuminúria: 429 mg/24h Depuração da creatinina: 115,7 ml/min Osmolaridade urinária: 286,7 Osm/L	40-220 mmol/L 25-125 mmol/L <30 mg/24h 61 -166 ml/min Variável	Perda renal de Na ⁺ Nefropatia de provável etiologia diabética, sem alteração de função depurativa do rim
Osmolaridade sérica	282 Osm/L	280-295 Osm/L	Normal
	Osmolaridade Urinária > Osmolaridade Sérica		Concentração Urinária Inadequada: baixa excreção de água

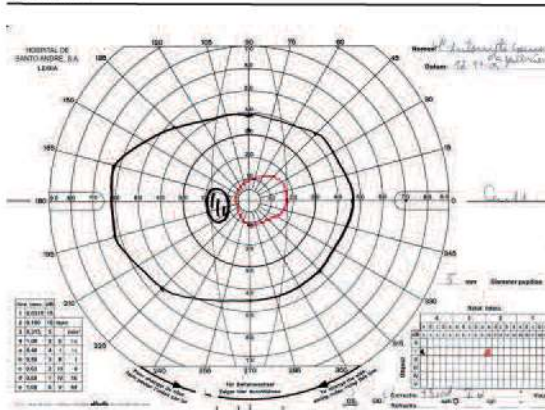
QUADRO II

	Doseamentos	Valores de Referência	Apreciação
Somatotrofo	IGF1 35 µg/L	135 -449 µg/L	Défice de Somatostatina
Godanotrofo	FSH 2,4 UI/L LH 0,4 UI/L Estradiol 9,0 pg/mL Progesterona 0,29 ng/mL	16,7 -114 UI/L 10,87 -58,6 UI/L <20pg/ml 0,10 -0,78 ng/mL	Hipogonadismo hipogonadotrófico
Trireotrofo	T3L 4,2 pmol/L T4L 8,7 pmol/L TSH 1,72 µUI/mL Prova TRH: TSH 0' 1,7 µUI/mL 20' 8,2 µUI/mL 60' 1,8 µUI/mL	1,34 -2,73 mol/L 7,9 -14,4 pmol/L 0,34 -5,6 µUI/mL Incremento ≥ 5 µUI/mL	Função Tireoideia normal
Corticotrofo	ACTH <5ng/mL Cortisol 1,9 µg/dL Prova Tetracosactideo: Cortisol 0' 2,4 µg/dL Cortisol 20' 9,7 µg/dL Cortisol 60' 15 µg/dL	9 -52 ng/L 5 -25 µg/dL Duplicação aos 20' e >20 µg/dL	Hipocortisolismo hipocorticotrófico (secundário)
Lactotrofo	Prolactina 22,3 ng/mL	2,74-19,64 ng/mL	Ligeiro aumento

pan-hipopituitarismo. A hiponatremia foi então facilmente enquadrada no contexto de insuficiência corticossupra-renal secundária. A lesão demonstrada e caracterizada do ponto de vista hormonal, interessou avaliar o grau de compressão sobre o quiasma óptico e estruturas vizinhas pelo que foi submetida a uma campimetria (fig n.º 3) que evidenciou defeito arciforme superior do campo visual direito.

O tamanho e defeito visual incipiente mas detectável consistiu critério para ressecção transesfenoidal. A doente além de medicada com hidrocortisona (15 mg diários) com regressão da hiponatremia, foi orientada para uma consulta de neurocirurgia.

FIGURA 3



DISCUSSÃO

A hiponatremia resulta de uma alteração no balanço da água e cursa com hiposmolaridade. A regulação deste equilíbrio é mediada por osmoreceptores hipotalâmicos que perante alterações da osmolalidade plasmática determinam modificações na ingestão e excreção de água através do mecanismo da sede e secreção de hormona anti-diurética (HAD). Qualquer compromisso do hipotálamo ou da hipófise posterior pode comprometer este mecanismo⁵.

A osmolaridade sérica baixa que normalmente acompanha a hiponatremia leva passagem de água do espaço intravascular para o espaço intracelular cerebral. Este processo baseado no equilíbrio osmótico resulta em hiperhidratação celular e consequente edema cerebral. A severidade das manifestações neurológicas relaciona-se directamente com o grau de hidratação celular⁶. Os primeiros sintomas incluem náuseas, mal-estar mas podem rapidamente evoluir para convulsões, coma ou até paragem respiratória por hérnia tentorial posterior com compressão do tronco cerebral¹. No entanto, é de

referir que a hiponatremia crónica associa-se a mecanismos compensatórios que limitam o edema cerebral, permitindo que os pacientes se mantenham assintomáticos até valores natrémicos de 115-120mEq/L. Abaixo desses valores, exibem sintomas frustes e inespecíficos como fadiga, náuseas, tonturas e distúrbios da marcha^{7,8,9} em concordância com o caso clínico apresentado. Interessante, salientar, que por razões mal esclarecidas, as mulheres pré-menopáusicas tem menor capacidade de adaptação passando rapidamente de sintomas benignos como cefaleias e náuseas para paragem respiratória¹⁰. Perante uma situação de hiponatremia crónica, é necessário fazer a reposição de sódio de forma lenta. O sistema de adaptação cerebral em curso, protector frente ao edema dificulta o tratamento podendo mesmo complicá-lo com mielinólise hiperosmótica¹¹.

A hiponatremia sintomática como primeira manifestação de tumor hipofisário é rara. Aparece essencialmente em doentes com mais de 70 anos, o que torna peculiar o caso exposto². A hiponatremia é nesses casos devida á insuficiência corticossuprarrenal secundária que ocorre em 30% dos macroadenomas¹². Ocorre por diluição e resulta principalmente da diminuição de efeito de feedback negativo dos glicocorticóides sobre a HAD e/ou da diminuição da filtração glomerular devido ao hipocortisolismo.

Em análise do caso exposto é interessante lembrar que as alterações iónicas explicam-se parcialmente pela terapêutica com diuréticos. De facto, a indapamida ao actuar na porção inicial do tubo contornado distal leva a depleção de volume (com consequente elevação de HAD e reabsorção proximal de sódio), depleção de sódio por inibição directa da reabsorção no tubo contornado distal e depleção de potássio (saída de ião intracelular para espaço extracelular para manter carga eléctrica dos compartimentos). De referir também que pelo seu mecanismo de acção, a indapami-

da agravou a hiponatremia secundária a insuficiência adrenocortical ao contrário do que seria de esperar com os diuréticos da ansa que interferem na capacidade de retenção da HAD⁵. De facto, os resultados urinários confirmam a depleção urinária de sódio e sugerem pelo facto de a osmolaridade urinária ser superior a osmolaridade sérica, incapacidade renal em excretar água. A realização de TAC-CE no SU foi o ponto de partida para o estudo de outra causa para o desequilíbrio hidro-electrolítico observado e a hipótese de lesão hipofisária mostrava-se verossímil.

O tamanho da hipófise varia com a idade, sexo, e estado fisiológico do indivíduo¹³. A RM da sela turca é o exame complementar de escolha para avaliar a glândula pituitária e caracterizar a extensão de um adenoma¹⁴. No entanto, a campimetria é essencial na avaliação e monitorização do doente. A expansão do tumor, ao ultrapassar a sela turca, pode comprimir o quiasma óptico ou mesmo invadir o seio cavernoso e ápex orbitário com perda progressiva da visão⁴.

A avaliação da actividade hormonal dos adenomas hipofisários passa pelo doseamento das hormonas que estão na dependência do eixo hipotálamo-hipófise mas também na realização de provas endócrinas dinâmicas. Sabe-se que por exemplo o doseamento de cortisol sérico e urinário tem sensibilidade e especificidade limitada no diagnóstico de insuficiência adrenal secundária¹⁵. As provas efectuadas posteriormente ao internamento em serviço de Medicina, foram realizadas no serviço de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra após suspensão de terapêutica previamente instituída. As provas efectuadas foram da hormona de libertação de tirotrópina (TRH) e do tetracosactídeo.

A Hormona estimuladora da tiróide (TSH) é uma hormona produzida e libertada pelos tirotrofos. A sua secreção é dependente da acção hipotalâmica (através da TRH) e das hormonas da tiróide. O teste com TRH é útil na avaliação da reserva hipofisária e

pode-se realizar em casos de suspeita de hipotireoidismo de causa central (tumores, pós cirurgia ou radioterapia, e outras causas de hipopituitarismo). A administração de 200 µg de TRH endovenosa (ev) deve nos indivíduos normais levar ao aumento de TSH, de 5UI/l ou de cerca de dez vezes o valor basal dentro de quinze ou trinta minutos¹⁶. Nos casos de lesão hipofisária, a resposta é baixa enquanto que na lesão do hipotálamo é observada uma resposta normal ou exagerada. Contudo, refere-se que alguns indivíduos com doença hipofisária podem responder à TRH e que os idosos ou indivíduos deprimidos podem evidenciar resposta inadequada e de difícil interpretação¹⁶. Os resultados obtidos foram perfeitamente normais.

A prova do tetracosactídeo visa a estudar o eixo hipotálamo – hipófise – córtex supra-renal. Apresenta boa sensibilidade e especificidade quando comparado com o teste de tolerância de insulina¹⁸. Consiste na administração ev ou intramuscular de 250 µg de corticotropina ou tetracosactídeo com posteriores doseamentos de cortisol aos vinte e sessenta minutos. Um valor plasmático basal ou após estimulação superior ou igual a 20 µg/L torna pouco provável o diagnóstico de insuficiência adrenal. Valores inferiores a 9 µg/L indicam a necessidade de corticoterapia¹⁵. Os valores iniciais baixos de ACTH e de cortisol na doente foram fortemente sugestivos de hipocortisolismo secundário. Enquadrados num contexto clínico de encefalopatia metabólica grave motivaram a administração de hidrocortisona pelo que a prova do tetracosactídeo efectuada depois desta atitude terapêutica tornou-se de difícil interpretação. De salientar que os valores após estimulação mantiveram-se no entanto inferiores ao valor de corte de 20 µg/L.

CONCLUSÃO

O edema cerebral é a causa das manifestações neurológicas da hiponatremia^{6,19,20},

sendo a gravidade dos sintomas directamente proporcional a rapidez de instalação do distúrbio electrolítico. O interesse deste caso reside no facto da hiponatremia ter sido a primeira manifestação da insuficiência da cortico-supra-renal secundária ao macroadenoma hipofisário. As alterações hidroelectrolíticas observadas na avaliação inicial da doente podiam perfeitamente terem sido enquadradas num caso de iatrogenia secundária a indapamida. A realização de TAC-CE é que orientou o diagnóstico descrevendo uma massa selar. Este caso exemplifica a importância muitas vezes esquecida da abordagem sistematizada da hiponatremia assim como da pesquisa de causas mais raras. De facto, o tratamento específico, dirigido e atempado melhora significativamente o prognóstico dos doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://emedicine.medscape.com/article/242166-clinical> (22/04/2011)
2. Veja J, *et al.* Hiponatremia sintomática como forma de apresentação clínica de un macroadenoma hipofisario. Comunicación de três casos. *Rev Med Chile*, 2009;137:1607-1612
3. <http://emedicine.medscape.com/article/123223-overview> (22/04/2011)
4. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL e Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16^{ta} Edição, 2005, McGraw-Hill, p2080-2084.
5. Abreu F, de Sousa FT e Prata MM. Hiponatremia: abordagem clínica e terapêutica. *Medicina Interna* 2001;8: 37-48.
6. Rose BD Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5^a edição, 2001, McGraw-Hill, p716-720 e p761-764.
7. Ellis, SJ. Severe hyponatraemia: Complications and treatment. *QJM*, 1995;88:905-909.
8. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*, 1994;4:1522-1530.
9. Chow KM, Kwan BC, Szeto CC. Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2004; 96:1305.
10. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med*, 1992;117:891-7.
11. Lien YH, Shapiro JL, Chan L. Study of brain electrolytes and osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest*, 1991;88:303-309.
12. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of Adrenal Insufficiency. *Ann Intern Med*, 2003;139:194-204.
13. Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG. *Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina*, 1^a Edição, 2001, Guanabara-koogan, p761-772.
14. Tella OI, Herculano MA, Delcello R, Aguiar PH. Adenomas hipofisários produtores de ACTH, aspectos neurocirúrgicos. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002;60(1):113-118.
15. Alves M, Souto SB, Neves C, Carvalho Braga D e Medina JL. Protocolo de diagnóstico e tratamento de insuficiência supra-renal aguda. *Rev Port Endocrinologia, diabetes e metabolismo*, 2008;1:23-29.
16. Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, *et al.* Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test response employing third- and fourth-generation TSH assays. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993;76:494-498.
17. Snyder PJ, Jacobs LS, Rabello MM, Sterling FH, *et al.* Diagnostic value of thyrotrophin-releasing hormone in pituitary and hypothalamic diseases. Assessment of thyrotrophin and prolactin secretion in 100 patients. *Ann Intern Med*, 1974; 81:751-757.
18. Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, Holder G and Stewart PM. The long-Term Predictive Accuracy of the short Synacthen (corticotrophin) Stimulation Test for Assessment of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006;91(1):43-47.
19. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ*, 2004;170:365-367.
20. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Mechanisms of disease: Regulation of cell volume regulation in health and disease. *N Engl J Med*, 1995;333:1260-1267.