SPEDM

Revista Portuguesa
de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com

Artigo Original

Adenomas Hipofisários Não-Funcionantes Incidentais: Caraterização, Evolução e Seguimento num Centro de Referência Português

Lídia Nunes Dias [a, *], Ricardo Capitão [b], Catarina Roque [b], João Sequeira Duarte [b], Conceição Canas Marques [a]

[a] *Serviço de Neurocirurgia / Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental , Lisboa, Portugal*
[b] *Serviço de Endocrinologia / Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal*

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:
Received/ Recebido: 2019-04-13
Accepted/Aceite: 2019-06-05
Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.
Reutilização permitida de acordo com
CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) 2019.
Re-use permitted under CC BY-NC.
No commercial re-use.

Palavras-chave:
Adenoma
Neoplasias Hipofisárias/diagnóstico;
Neoplasias Hipofisárias/diagnóstico por imagem;
Neoplasias Hipofisárias/epidemiologia;
Neoplasias Hipofisárias/tratamento;
Resultado do Tratamento

R E S U M O

Introdução: Os adenomas não funcionantes (ANF) são lesões hipofisárias comuns, diagnosticadas principalmente na quinta e sexta década de vida, sem predomínio no sexo, e incidentalmente num terço dos casos. O objectivo do estudo foi caraterizar os ANF acompanhados no nosso centro e avaliar a sua história natural.
Métodos: Estudo observacional, retrospetivo e longitudinal em doentes seguidos na Consulta de Hipófise no período entre 01-01-2016 e 01-01-2018 (2 anos).
Resultados: Foram avaliados 30 doentes com ANF incidentais, 17 (56,7%) macroadenomas e 13 (43,3%) microadenomas. A idade média no diagnóstico era 60 ± 20 anos, sendo na sua maioria mulheres (66,7%). Os macroadenomas foram diagnosticados em idade média mais tardia (68 ± 14 anos) do que os microadenomas (45 ± 20 anos), p = 0,001. A maioria dos macroadenomas foram diagnosticados por tomografia computorizada, e dos microadenomas por ressonância magnética (RM) (p = 0,03). O diâmetro máximo inicial pela RM foi em média de 18 ± 8 mm (11-43 mm) nos macroadenomas e 5 ± 2 mm nos microadenomas (2,5-8 mm).
O tempo médio de seguimento foi de 65 ± 57 meses e 67 ± 51 meses para os macro e microadenomas respetivamente. Verificou-se diminuição das dimensões em 4 (13%), um macroadenoma e três microadenomas e crescimento em 14 lesões. Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a média dos diâmetros máximos inicial e final nas lesões que mostraram crescimento (teste-t, $p < 0,001$). Este aumento evidenciou-se, ao fim do primeiro ano de seguimento, em 60% (n = 3) dos microadenomas mas apenas em 44% (n = 4) dos macroadenomas.
Dos macroadenomas, 47% tinham componente suprasselar, 41% contacto/compressão quiasmática suspeita, 41% extensão a (pelo menos um) seio cavernoso e 12% extensão parasselar.
O hipopituitarismo estava presente inicialmente num doente e instalou-se durante o seguimento noutro doente, ambos com macroadenomas. Foram registados 5 doentes (16,7% do total) com alterações oftalmológicas, todos com macroadenomas, 4 dos quais apresentavam suspeita imagiológica de contacto/compressão quiasmática.
Conclusão: O seguimento dos ANF incidentais permitiu identificar alterações oftalmológicas subclínicas, crescimento destas lesões e/ou alterações endocrinológicas ao longo do tempo. Ao longo de 5,5 anos, 47% das lesões aumentaram de dimensões (cerca de 0,55 mm/ano) e 3,3% revelaram disfunção endócrina de novo, que foi independente do crescimento.

Keywords:
Adenoma;
Pituitary Neoplasms/diagnosis;
Pituitary Neoplasms/diagnostic imaging;
Pituitary Neoplasms/epidemiology;
Pituitary Neoplasms/therapy;
Treatment Outcome

Incidental Non-Functioning Adenoma: Characterization, Evolution and Follow-up in a Portuguese Reference Center

A B S T R A C T

Introduction: Non-functioning adenoma (NFA) are common pituitary lesions, mainly diagnosed in the fifth or sixth decade, without gender predominance, and incidentally in 30% of cases. The objective of the study was a characterization of NFA cases followed in our medical center and evaluation their natural history.
Methods: Observational, retrospective and longitudinal study on selected patients from pituitary pathology appointments between 01-01-2016 e 01-01-2018 (2 years).

* Autor Correspondente / Corresponding Author.
E-Mail: lidiandias.ld@gmail.com (Lídia Nunes Dias)
Rua Gago Coutinho, Casa das Regueiras. Murches
2755-227 Alcabideche

https://doi.org/10.26497/ao190013
1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Results: We evaluated 30 patients with incidental NFA, 17 (56.7%) macroadenomas and 13 (43.3%) microadenomas. The mean age at diagnosis was 60 ± 20 years, and the sample consisted mostly of women (66.7%). Macroadenomas were diagnosed at a later mean age (68 ± 14 years versus 45 ± 20 years in microadenomas), $p = 0.001$. Most of macroadenomas were diagnosed by computed tomography and microadenomas by magnetic resonance imaging (MRI), $p = 0.03$. The initial maximum diameter on MRI was 18 ± 8 mm (11-43 mm) in macroadenomas and 5 ± 2 mm (2.5-8 mm) in microadenomas. The mean follow-up time was 65 ± 57 months and 67 ± 51 months for macro and microadenomas, respectively. There was a decrease in size in 4 (13%), one macroadenoma and three microadenomas, and growth in 14 lesions. There was a statistically significant difference between the mean initial and final maximum diameters of the growing lesions (t-test, $p < 0.001$). This growth was evident, at the end of the first year of follow-up, in 60% (n = 3) of microadenomas and only 44% (n = 4) of macroadenomas. Of all macroadenomas, 47% had suprasellar component, 41% suspected chiasmatic contact/compression, 41% extension to (at least one) cavernous sinus and 12% parasellar extension. Hypopituitarism was present initially in one patient and developed during follow-up in another patient (macroadenomas). There were five patients (16.7% of total) with ophthalmologic abnormalities (macroadenomas), 4 of whom had an imaging suspicion of chiasmatic contact/compression.
Conclusion: The follow-up of incidental ANF allowed us to identify subclinical ophthalmological abnormalities, growth of these lesions and/or endocrinological changes over time. Over 5.5 years, 47% of the lesions increased in size (0.55 mm/year) and 3.3% revealed new endocrine dysfunction, which was independent of lesion growth.

Introdução

Os adenomas hipofisários compreendem cerca de 10% - 20% das lesões cranianas,[1] sendo designados de incidentalomas hipofisários se diagnosticados incidentalmente.

Clinicamente, os adenomas hipofisários podem manifestar-se por quadros de hiper ou hipossecreção hormonal e/ou sintomas compressivos decorrentes do efeito de massa, nomeadamente, alterações visuais[2] e cefaleias. Estas últimas, apesar de frequentes, são menos específicas.

O estudo destas lesões deve incluir a sua caraterização imagiológica (idealmente com ressonância magnética), analítica (com função hipofisária basal - IGF-1, TSH e T4l, ACTH e cortisol basal, LH/FSH, estradiol nas mulheres e testosterona nos homens, prolactina e provas dinâmicas quando necessárias) e estudo oftalmológico formal, se suspeita de contacto/compressão do quiasma, principalmente nos macroadenomas (lesões com diâmetro máximo maior ou igual a 10 mm).[3-8] Este estudo permite classificar as lesões em adenomas não-funcionantes e adenomas funcionantes. Geralmente as opções na abordagem são monitorização, cirurgia, terapêutica médica (nomeadamente com agonistas da dopamina ou análogos da somatostatina) e radioterapia, em função do tipo de adenoma.

Estudos mostram que os adenomas não-funcionantes, constituem cerca de um terço dos adenomas hipofisários.[9-12] A ausência de manifestações clínicas de hipersecreção hormonal contribui para o atraso no diagnóstico, que geralmente é feito aquando do aparecimento dos efeitos compressivos sobre as estruturas vizinhas ou incidentalmente.

No caso dos incidentais, por apresentarem sintomas menos valorizados, com menor especificidade, como cefaleias, ou serem assintomáticos, a monitorização tem um papel extra pois permite perceber a sua história natural e as complicações que possam surgir com o tempo.

A monitorização dos adenomas não-funcionantes incidentais (ANFi) deve ser feita com avaliação hormonal e imagiológica periódica. O conhecimento da sua evolução é essencial, não só para fins prognósticos como também para poder otimizar os esquemas de vigilância de forma a prevenir custos desnecessários. O objetivo do presente estudo é caracterizar os ANFi ao longo do seu seguimento no nosso Centro Hospitalar.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional, retrospetivo e longitudinal no qual foram incluídos os doentes seguidos em Consulta de Hipófise (Endocrinologia e/ou Neurocirurgia) de 01-01-2016 a 01-01-2018, inseridos na base de dados da Consulta Multidisciplinar, com o diagnóstico de adenoma não-funcionante incidental. O tempo de seguimento foi contabilizado entre a primeira e a última consulta.

Os critérios de inclusão foram: doentes contemplados na base de dados informatizada da Consulta Multidisciplinar de Hipófise, com pelo menos 2 observações em consulta no período do estudo, um tempo mínimo de seguimento de 6 meses, pelo menos 2 exames imagiológicos (de preferência ressonância magnética, uma inicial e outra de controlo) e pelo menos uma avaliação analítica da função hipofisária. Foram incluídos doentes em que foram colocadas indicações cirúrgicas durante o seguimento, mas não foram submetidos a cirurgia por motivos administrativos, comorbilidades ou recusa do doente.

Os critérios de exclusão adotados foram: doentes submetidos a tratamento (cirúrgico, médico ou radioterapia); diagnóstico no contexto de apoplexia hipofisária; doentes com lesões imagiologicamente duvidosas ou suspeitas de ser outra lesão que não adenoma (craniofaringeoma, quisto da bolsa de Rathke ou mesmo hiperplasia); doentes com sinais e/ou sintomas compressivos (efeito de massa) por alterações visuais ou disfunção hipotálamo-hipofisária a motivar a realização de estudo de imagem (não incidentais) e doentes com exames de imagem realizados fora do nosso Centro Hospitalar.

De acordo com a definição adotada neste estudo, foram consideradas incidentais, todas as lesões diagnosticadas imagiologicamente por queixas não relacionadas com a lesão, à exceção de cefaleia.[13]

Os diâmetros utilizados para a monitorização do tamanho lesional foi sempre o maior visível, que poderia ser antero-posterior, medido num plano sagital, altura ou largura da lesão, medidos num plano coronal. Sempre que possível, utilizaram-se medições de ressonância magnética, deixando as medições por tomografia computorizada apenas para os que não a fizeram.

Para fins descritivos, os doentes foram divididos em dois grupos de acordo com o tamanho da lesão: macroadenomas e microadenomas.

Análise Estatística

As variáveis categóricas foram caracterizadas por frequências absolutas e relativas, e as contínuas por valores da média e des-

vio padrão, para as que tinham distribuição normal, mediana e diferença interquartil, para as variáveis com distribuição assimétrica. O teste da distribuição dos dados (normal ou assimétrica) foi realizado com recurso ao teste de Kolmogorov-Smirnov ou à análise dos dados da assimetria e achatamento (com valores máximos toleráveis de 3 e 8 para assimetria e achatamento, respetivamente), para as variáveis contínuas.

A análise exploratória para comparações entre os dois grupos foi efetuada utilizando o teste *t-student* como teste paramétrico, para variáveis com distribuição normal. Nas comparações de variáveis categóricas foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Foi admitido $p < 0,05$ como valor indicativo de significância estatística. A análise foi realizada utilizando o *software* SPSS® Statistics da IBM®, versão 21.

Resultados

Foram encontrados 136 doentes com diagnóstico de adenoma não-funcionante, dos quais, 38 (28%) foram classificados como incidentais (ANFi) na base de dados. Dos incidentalomas não-funcionantes, foram excluídos oito de acordo com os critérios previamente mencionados. Dos 30 adenomas selecionados, 17 (56,7%) casos correspondiam a macroadenomas e 13 casos (43,3%) a microadenomas.

Doentes

A caracterização dos doentes encontra-se resumida nas Tabelas 1 e 2. A idade média ao diagnóstico era de 57,86 +/- 20,07 anos e a distribuição por sexo homens:mulheres é de 10 (33,3%): 20 (66,7%). Os macroadenomas foram diagnosticados em média aos 67,68 +/- 13,91 anos e os microadenomas aos 45,01 +/- 19,99 anos, sendo a diferença encontrada nas idades de diagnóstico estatisticamente significativa (*t-test*, $p = 0,001$). Em termos de distribuição de sexo, não foi encontrada diferença significativa entre estes dois grupos (teste exato de Fisher, $p = 1$).

Seguimento em Consulta

Todos os doentes selecionados eram seguidos em Consulta de Endocrinologia – Hipófise, com 2,26 +/- 1,48 consultas / ano em média, não existindo diferença estatisticamente significativa na periodicidade das consultas de seguimento entre os macro e microadenomas (*t-test*, $p = 0,79$).

De referir que 20 (66,7%) doentes eram seguidos em Consulta de Neurocirurgia – Hipófise, 13 (76,4%) macroadenomas e sete (53,8%) microadenomas.

Dos 30 doentes, 16 (53,3%) foram observados em Consulta de Neuro-oftalmologia, 14 (82,3%) macroadenomas e dois (15,4%) microadenomas. Todos os que mostravam contacto quiasmático e/ou extensão suprasselar foram observados.

O tempo médio de seguimento foi de 5,49 +/- 4,45 anos (65,88 +/- 53,4 meses). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de seguimento dos doentes com macroadenomas e o dos com microadenomas na amostra, em média 65,16 +/- 56,88 meses e 66,96 +/- 50,88 meses, respetivamente ($p = 0,926$).

Contexto do Diagnóstico

Em dez dos 30 (33%) casos, a queixa principal para a realização de exame complementar de diagnóstico foi cefaleia. Os

Tabela 1. Análise descritiva dos 30 doentes com adenomas hipofisários não funcionantes incidentais

	Adenomas Hipofisários Não Funcionantes Incidentais
Idade de diagnóstico	57,86 +/- 20,07 anos
Sexo (M / F)	10 (33,3%) : 20 (66,7%)
Alterações oftalmológicas	5 (16,7%)
ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS:	
Hipopituitarismo parcial	1 (3,3%)
Hiperprolactinémia	5 (16,7%)
Diagnóstico por RM	14 (46,7%)
Diagnóstico por TC	16 (53,3%)
IMAGEM (RM):	
Compressão quiasmática	8 (26,7%)
Extensão suprasselar	8 (26,7%)
Invasão do(s) seio(s) cavernoso (s)	7 (23,3%)
Extensão parasselar	2 (6,7%)
Nº (%) Microadenomas	13 (43,3%)
Nº (%) Macrodenomas	17 (56,7%)
Nº (%) Macroadenoma gigante	1 (3,3%)
Diâmetro máximo da lesão inicial	12,45 +/- 9,02 mm
Diâmetro máximo da lesão na última medição	12,88 +/- 9,71 mm
Crescimento / tempo de seguimento	0,23 +/- 0,63 mm/ano
Nº (%) casos com progressão tumoral final	14 (46,7%)
Nº (%) casos com regressão tumoral final	4 (13,3%)
Tempo médio de seguimento	5,49 +/- 4,45 anos (65,88 +/- 53,4 meses)

Tabela 2. Análise descritiva dos 30 doentes com adenomas hipofisários não funcionantes incidentais divididos por tamanho da lesão

	Macroadenomas	Microadenomas
Nº Mulheres	11 (64,7%)	9 (69,2%)
Nº Homens	6 (35,3%)	4 (30,8%)
Idade de diagnóstico	67,68 +/- 13,91 anos	45,01 +/- 19,99 anos
Alterações oftalmológicas	5 (29,4%)	0
ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS:		
Hipopituitarismo parcial	1 (5,19%)	0
Hiperprolactinémia	4 (23,5%)	1 (7,7%)
Diagnóstico por RM	5 (29,4%)	9 (69,2%)
Diagnóstico por TC	12 (70,6%)	4 (30,8%)
IMAGEM (RM):		
Compressão quiasmática	8 (47,1%)	0
Extensão suprasselar	8 (47,1%)	0
Invasão do(s) seio(s) cavernoso(s)	6 (35,3%)	1 (7,7%)
Extensão parasselar	2 (11,8%)	0
Diâmetro máximo inicial	18,06 +/- 8,19 mm	5,12 +/- 2,12 mm
Diâmetro máximo final	18,98 +/- 8,53 mm	4,89 +/- 2,98 mm
Tempo até à 2ªRM	23,76 +/- 24,00 meses	17,28 +/- 14,52 meses
Crescimento final	1,16 +/- 1,57 mm	-0,38 +/- 2,81 mm
Crescimento / tempo de seguimento	0,33 +/-0,48 mm / ano	0,11 +/- 0,78 mm / ano
Nº casos com progressão tumoral final	9 (52,9%)	5 (38,5%)
Nº casos com regressão tumoral final	1 (5,19%)	3 (23,1%)
Tempo médio de seguimento	5,43 +/- 4,74 anos (65,16 +/- 56,88 meses)	5,58 +/- 4,24 anos (66,96 +/- 50,88 meses)

outros motivos de realização de estudo imagiológico foram variados desde trauma, tremore das mãos, esquecimento, desequilíbrio da marcha, síndrome confusional, síncope, quedas frequentes e/ou suspeita de eventos vasculares cerebrais agudos.

Imagem Inicial

Houve uma diferença estatisticamente significativa quanto ao tipo de exame de diagnóstico, tendo sido a maioria dos macroadenomas diagnosticado por tomografia computorizada (TC) e dos microadenomas por ressonância magnética (RM) (teste qui-quadrado, p = 0,03). O pedido da RM seguiu-se a um pedido de TC, relatada sem patologia hipofisária, em pelo menos 43% dos casos, por persistência de queixas sugestivas de disfunção neurológica, nomeadamente nos doentes com suspeita de acidente vascular cerebral, entre outros.

Dentro dos macroadenomas, oito (47,1%) lesões apresentavam componente suprasselar, sete (41,2%) suspeita de contacto/compressão quiasmática, sete (41,2%) extensão ao seio cavernoso e dois (11,8%) extensão parasselar.

Clínica

A queixa mais frequente foi a cefaleia, de caraterísticas difusa ou localizada, no entanto esta não se considerou poder ser completamente explicada pela presença da lesão, tendo por isso sido definidos estes casos como incidentais, assim como é considerado na definição da Endocrine Society[13] para os incidentalomas hipofisários. Em alguns casos a cefaleia foi acompanhada por sintomatologia vertiginosa.

Dos doentes com cefaleias, a proporção de macroadenomas face aos microadenomas foi de 5:4 e todos os doentes eram do sexo feminino com exceção de um. Na tentativa de avaliar a associação entre a cefaleia e o sexo feminino, esta queixa e a variável do sexo foram consideradas independentes (teste exato de Fisher, p = 0,42), ou seja, sem associação, assim como o tamanho do adenoma (teste exato de Fisher, p = 0,71). Um dos casos teria concomitantemente uma hidrocefalia supratentorial, por estenose do aqueduto, o que causava hipertensão intracraniana.

Não se verificaram registos de outra sintomatologia compressiva tais como alterações visuais ou náuseas.

Evolução Imagiológica

O diâmetro máximo dos adenomas, no geral, na avaliação inicial foi em média de 12,45 +/- 9,02 mm e no último exame de seguimento de 12,88 +/- 9,71 mm; correspondendo a um crescimento medio do diâmetro máximo de 0,2 mm/ano e a um aumento percentual médio de 3,7%. Em termos estatísticos não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a média dos diâmetros máximos inicial e primeiro controlo anual (*t-test*, p = 0,660), nem entre média dos diâmetros máximos inicial e final (*t-test*, p = 0,312).

Se avaliado o subgrupo das lesões que mostraram aumento dimensional (n = 14, 47% adenomas), o crescimento foi, em média, de 0,55 mm/ano. Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a média dos diâmetros máximos inicial e final nas lesões que evidenciaram crescimento (*t-test*, $p < 0,001$). Destas, ao fim de um ano, quatro (44% dos nove) macroadenomas evidenciaram aumento enquanto que três (60% dos 5) dos microadenomas cresceram.

Ao longo do seguimento, verificou-se estabilidade das lesões em 12 (40%) casos e diminuição das dimensões das mesmas em quatro (13%).

Microadenomas

O diâmetro máximo na avaliação inicial foi em média de 5,12 +/- 2,12 mm e no último exame de seguimento de 4,89 +/- 2,98

mm no total. Se avaliado o subgrupo das lesões que mostraram aumento dimensional (39%), o diâmetro máximo na avaliação final foi de 6,42 +/- 2,75 mm, correspondendo a uma taxa de crescimento, em média, de 0,63 mm/ano.

Macroadenomas

O diâmetro máximo na avaliação inicial foi em média de 18,06 +/- 8,19 mm. Um dos adenomas apresentava 43 mm de maior diâmetro, com alterações dos campos visuais, tratando-se de um macroadenoma gigante com indicação cirúrgica, que o doente recusou.

No último exame de seguimento o diâmetro máximo foi de 18,98 +/- 8,53 mm, no total. Se avaliado o subgrupo das lesões que mostraram aumento dimensional (53%), o diâmetro máximo na avaliação final foi de 19 +/- 7,05 mm, correspondendo a uma taxa de crescimento, em média, de 0,69 mm/ano.

Estudo Endocrinológico

Foi verificada a presença de hipopituitarismo parcial e assintomático em um doente na primeira avaliação, com macroadenoma, com défice dos eixos tiroideu, da somatotropina e cortico-suprarrenal, tendo iniciado substituição hormonal com levotiroxina sódica e prednisolona. Um doente do sexo masculino desenvolveu hipopituitarismo com défice de isolado de testosterona após 2 anos de seguimento, ainda que sem aparente crescimento lesional ou apoplexia pituitária, que se optou por não compensar.

À data do diagnóstico, verificou-se a presença de hiperprolactinemia (todos os valores < 100 ng/mL) em cinco dos adenomas (16,67%), quatro dos quais eram macroadenomas, tendo sido, nestes casos, considerada a compressão da haste como etiologia mais provável. Um destes casos é o da primeira doente referida com hipopituitarismo, cuja hiperprolactinemia evoluiu no seguimento inicialmente de 41,5 ng/mL para 65 ng/mL mas posteriormente foi progressivamente reduzindo, provavelmente devido a medicação. Num dos casos de microadenoma, a causa da hiperprolactinémia foi atribuída a toma de neurolépticos.

Estudo Neuro-oftalmológico

Foram registadas alterações campimétricas atribuídas ao adenoma (perda concêntrica, hemianopsia unitemporal ou bitemporal) em cinco (16,7%) doentes com macroadenomas, dois dos quais já mostravam atrofia ótica. Os diâmetros máximos dos adenomas, nestes casos, estavam compreendidos entre 14-43 mm e em quatro casos existia suspeita imagiológica de compressão quiasmática. Em três outros casos o exame de imagem mostrava contacto quiasmático sem, contudo, serem documentadas alterações na avaliação neuro-oftalmológica.

Tratamento

Ao longo do seguimento foram propostos para cirurgia cinco doentes, sendo que um destes recusou e os restantes aguardam cirurgia. O motivo pelo qual foi realizada a proposta cirúrgica nos casos mencionados, deveu-se à obliteração da cisterna suprasselar e/ou compressão quiasmática documentada nos exames imagiológicos, em alguns casos associada a crescimento do tumor e/ou a alterações visuais.

Discussão

O presente estudo caracteriza e descreve a história natural dos adenomas não-funcionantes incidentais no decorrer do seu seguimento no nosso centro hospitalar. A prevalência de adenomas não-funcionantes incidentais na amostra estudada foi 28%, o que está de acordo com o descrito na literatura recente.[9-12]

Foram incluídos os adenomas identificados incidentalmente no contexto de cefaleia uma vez que se entende serem queixas inespecíficas, muitas vezes mal-esclarecidas/multifatoriais, embora se saiba que a presença de uma massa poderá provocar o «estiramento» e compressão de estruturas, aumento da pressão intracraniana e cefaleia subsequente, assim como outro tipo de sintomas como vómitos, perda de acuidade visual e/ou alterações óculo-motoras. Esta inclusão está de acordo com a definição da Endocrine Society[13] para os incidentalomas hipofisários. Foi interessante verificar que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tamanho da lesão, o que pode apoiar o facto de as cefaleias não estarem relacionadas com a lesão adenomatosa em si mas, provavelmente, com outra etiologia. Losa,[10] mostrou que os doentes com ANF incidentais (habitualmente mais pequenos), realizaram um exame de imagem mais frequentemente por cefaleia do que os não incidentais.

Relativamente a outros trabalhos recentes,[9,10] esta série apresentou menor prevalência de alterações neuro-oftalmológicas (16,7%) e endocrinológicas, nomeadamente, a presença de hipopituitarismo no diagnóstico (3,3%) e no seguimento (6,6%).

Este estudo mostra maior proporção de lesões com aumento dimensional ao longo do seguimento quando comparada com outras séries, nas quais 10,6% dos microadenomas e 24,1% dos macroadenomas registaram progressão.[14,15] Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a média dos diâmetros máximos inicial e final nas lesões que evidenciaram crescimento (*t-test*, $p < 0{,}001$).

Contrariamente ao verificado neste estudo, os mesmos autores mostraram que, dentro das lesões que apresentaram redução de tamanho, esta redução foi maior nos macroadenomas do que nos microadenomas.[14,15]

As diferenças destes resultados podem, em parte, ser explicadas por diferentes tempos na realização dos controlos imagiológicos e realização dos mesmos em diferentes centros, com diferentes equipamentos, diferentes radiologistas, sendo por vezes valores menores que 1 mm, pelo que a interpretação da progressão tumoral deve ser cautelosa.

Sabe-se que tumores com > 1 cm (macroadenomas) podem mostrar maior propensão para progressão pelo que o tratamento cirúrgico poderá ser equacionado, inicialmente, para lesões com > 2 cm de maior diâmetro.[2] Nesta amostra apenas um dos macroadenomas que progrediu apresentava > 2 cm na avaliação inicial.

Na tentativa de avaliar o cumprimento das recomendações internacionais, verificámos que, os intervalos de controlo imagiológico não foram cumpridos sendo, por norma, mais espaçados do que os recomendados.[3-8,13] O segundo exame de imagem realizado para controlo da lesão adenomatosa foi realizado, em média, 1,74 anos ou 20,88 meses. O intervalo de tempo de seguimento após imagiológico médio foi maior nos macroadenomas (23,76 meses) comparativamente aos microadenomas (17,28 meses).

Conclusão

O seguimento dos ANFi, particularmente nos macroadenomas, mostra-se necessário dado a possibilidade de apresentarem alterações oftalmológicas subclínicas, mostrar crescimento lesional e alterações endocrinológicas ao longo do tempo, muitas vezes pouco valorizadas no sentido de levar a algum tipo de intervenção potencialmente benéfica. Nos primeiros 6 anos de seguimento destas lesões, o seguimento clínico, imagiológico e hormonal mostrou ser inócuo, não tendo contribuído para agravamento de eventuais alterações iniciais, contudo recomenda-se uma vigilância mais apertada no caso de maiores dimensões iniciais, imagem

de contacto/compressão dos nervos óticos/quiasma, sintomatologia de novo e principalmente se mostrar progressão tumoral.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho
Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo
Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.
Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.
Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.
Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).
Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. Neuroendocrinology. 2012; 96:333–42. doi: 10.1159/000339823.
2. Vieira LN, Boguszewski CL, Araújo LA, Bronstein MD, Miranda PA, Musolino NR, et al. A review on the diagnosis and treatment of patients with clinically nonfunctioning pituitary adenoma by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2016;60:374-90.
3. Aghi MK, Chen CC, Fleseriu M, Newman SA, Lucas JW, Kuo JS, et al. Congress of Neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas: executive summary. Neurosurgery. 2016;79:521–3. doi: 10.1227/NEU.0000000000001386.
4. Kuo JS, Barkhoudarian G, Farrell CJ, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Surgical Techniques and Technologies for the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Neurosurgery. 2016;79:E536–8. doi: 10.1227/NEU.0000000000001390.
5. Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Neurosurgery. 2016;79:E533–5 doi: 10.1227/NEU.0000000000001389.
6. Chen CC, Carter BS, Wang R, Patel KS, Hess C, Bodach ME, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Preoperative Imaging Assessment of Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Neurosurgery. 2016;79:E524-6. doi: 10.1227/NEU.0000000000001391.
7. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Neurosurgery. 2016;79:E527-9. doi: 10.1227/NEU.0000000000001387.
8. Sheehan J, Lee CC, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Management of Patients With Residual or Recurrent Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Neurosurgery. 2016 ;79:E539-40. doi: 10.1227/NEU.0000000000001385.
9. Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez JJ, Villabona C, et al. Prevalence, clinical features, and natural history of incidental clinically non-functioning pituitary adenomas. Horm Metab Res. 2017;49:654-9. doi: 10.1055/s-0043-115645.
10. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. Eur J Endocrinol. 2013; 169: 735–42. doi: 10.1530/EJE-13-0515
11. Zatelli MC. Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. Pituitary. 2018 ; 21:130-7. doi: 10.1007/s11102-018-0874-6.
12. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, et al, Endocrinology Society non-functioning pituitaryadenoma work-group. Management of clinically nonfunctioning pituitary adenoma. Ann Endocrinol. 2015;76:239-47. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.002.
13. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori, VM, Post KD, et al. Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:894 – 904. doi: 10.1210/jc.2010-1048.
14. Molitch ME. Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am. 2012;23:543–53. doi: 10.1016/j.nec.2012.06.003.
15. Molitch M. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas – a review. JAMA. 2017;317:516-24. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
16. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. Pituitary. 2018; 21: 162-7. doi: 10.1007/s11102-017-0856-0.
17. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. Pituitary. 2018;21:111-8. doi: 10.1007/s11102-018-0869-3.