Associação entre o tamanho tumoral e achados clínicos e imuno-histoquímicos no adenoma funcionante de hipófise

Association between tumor size and clinical and immunohistochemical findings in functioning hypophyseal adenomas

Eduardo Cambruzzi[1], Andressa Noshang[2], Fernanda Pacheco Brandão[2], Luana Roberta Gassen[2], Larissa Riva Roman[2], Luciana Hoffman Miranda[2], Karla Lais Pêgas[3]

RESUMO

Introdução: Os adenomas de hipófise (AH) correspondem a cerca de 10% a 15% dos tumores intracranianos. Em geral, são lesões com padrão de crescimento expansivo, não encapsuladas, as quais determinam alterações clínicas como distúrbios hormonais, cefaleia e desordens do campo visual. Os AH podem ser classificados radiologicamente como microadenomas, quando medem até 10,0 mm, ou macroadenomas quando excedem esta dimensão. **Objetivo:** Estimar a associação entre tamanho tumoral com queixa clínica principal, perfil imunoistoquímico e recidiva em casos de AH. **Método:** O presente estudo retrospectivo e analítico avaliou 66 casos de AH, sendo determinadas as seguintes variáveis: sexo, idade, tamanho tumoral, queixa clínica principal, expressão imunoistoquímica dos anticorpos Prolactina, GH, FSH, LH, ACTH e TSH, e recidiva da neoplasia. **Resultados:** A média de idade foi igual a 51,8 ± 14,6 anos, com predomínio de mulheres (n=41/62,1%) e de macrodenomas (n=41/62,1%). Cefaleia foi o sintoma mais frequente (n=25/37.9%). A análise imunoistoquímica foi realizado em 37 casos da amostra, sendo os adenomas com expressão de LH os mais comuns (n=14/37,8%). Nove pacientes (13,6%) apresentaram recidiva da lesão, sendo 5 casos de macroadenoma. O tamanho tumoral esteve associado com a presença de alterações visuais (p=0,019), não sendo encontrada associação desta variável com idade (p=0,620), sexo (p=0,987), expressão imunoistoquímica dos anticorpos (p=0,198) e recidiva (p=0,721). **Conclusão:** Os AH representam um grupo de neoplasias relativamente heterogêneas quando avaliados diferentes aspectos anatomopatológicos, clínicos e radiológicos. A classificação do tamanho tumoral em microadenoma ou macroadenoma não é fator preditivo do perfil imunoistoquímico ou taxa de recidiva.

UNITERMOS: Hipófise, Adenoma, Patologia, Imuno-histoquímica.

ABSTRACT

Background: *Hypophyseal adenomas (HA) account for about 10% to 15% of intracranial tumors. They are generally non-encapsulated lesions with an expansive growth pattern, which determine clinical changes such as hormonal disorders, headache and disorders of the visual field. HA can be classified radiographically as microadenomas when measuring up to 10.0 mm, or macroadenomas when they exceed this size.* ***Aim:*** *To estimate the association between tumor size and main clinical complaints, immunohistochemical profile and relapse in cases of HA.* ***Methods:*** *This retrospective and analytical study evaluated 66 cases of HA, taking the following variables: gender, age, tumor size, main clinical complaint, immunohistochemical expression of prolactin antibodies, GH, FSH, LH, ACTH and TSH, and relapsing neoplasm.* ***Results:*** *Mean age was 51.8 ± 14.6 years, with a predominance of women (n = 41/62.1%) and macrodenomas (n = 41/62.1%). Headache was the most common symptom (n = 25/37.9%). Immunohistochemical analysis was performed on 37 cases of the sample, with LH-expressing tumors being the most common (n = 14/37.8%). Nine patients (13.6%) had recurrence of the injury, 5 cases of macroadenoma. Tumor size was associated with presence of visual disturbances (p = 0.019), but there was no association between this variable and age (p = 0.620), sex (p = 0.987), immunohistochemical expression of antibodies (p = 0.198) and recurrence (p = 0.721).* ***Conclusion:*** *HA represent a relatively heterogeneous group of neoplasms when different pathological, clinical and radiological aspects are evaluated. The classification of tumor size as microadenoma or macroadenoma is not predictive of the immunohistochemical profile or relapse rate.*

KEYWORDS: *Pituitary gland, Adenoma, Pathology, Immunohistochemistry.*

[1] Pós-Doutor pelo Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia (ICFUC). Professor Adjunto de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor Adjunto de Patologia da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). Médico Patologista da Santa Casa de Porto Alegre.

[2] Acadêmica de Medicina da ULBRA.

[3] Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Médica Patologista da Santa Casa de Porto Alegre e do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

INTRODUÇÃO

Os adenomas de hipófise (AH) correspondem a neoplasias benignas originadas de células da adenohipófise, e apresentam uma ampla variação no seu comportamento biológico (1,2,3). A prevalência estimada para os AH clinicamente diagnosticados é de aproximadamente 80 casos/100.000, parecendo haver taxas maiores quando analisados exames de necropsia (1,2,3). Os AH podem ser classificados lesões funcionantes ou não funcionantes, dependendo da atividade de síntese e secreção hormonal em cada caso. Os AH podem ser lesões pequenas e de crescimento lento, ou tumores com crescimento rápido que determinam sintomas associados ao efeito de massa, como distúrbios visuais (4-9). Os tumores podem se estender além da sela turca, comprimindo ou invadindo seios paranasais, seio cavernoso e parênquima cerebral. As lesões com comportamento mais agressivo podem ser também hormonalmente ativas ou clinicamente não funcionantes (4-9). Radiologicamente, os AH são classificados como microadenomas quando atingem uma dimensão de 10,0 mm, ou macroadenomas quando excedem este tamanho (2,3,10-16).

A frequência dos tipos de adenoma analisados histologicamente pode ser variada, tendo em vista fatores geográficos e terapêuticos. Em geral, os AH predominam em mulheres, sendo raros na infância (2,4,7,10,12). Os prolactinomas representam o tipo mais frequente (30%) de adenoma hiperfuncionante, e predominam em mulheres jovens. A hiperprolactinemia pode determinar hipogonadismo, irregularidade menstrual ou amenorreia, diminuição do nível sérico de testosterona, e infertilidade e disfunção sexual em ambos os gêneros (2,4,7,10,12,13,15,16). Os adenomas secretores do hormônio do crescimento (GH) constituem o segundo tipo de adenomas funcionantes (10% a 15%), com predomínio de macroadenomas. As lesões secretoras de ACTH (corticotróficas, cerca de 10% do AH) predominam na forma de microadenomas e podem estar associadas à síndrome de Cushing (3,10,12,13,15-18). Os adenomas produtores de gonadotrofinas representam cerca de 10% dos AH, e, mais frequentemente, determinam alterações clínicas não associadas à secreção hormonal, em vistas à síntese da forma inativa do hormônio (3,12,13,15-19). Os tumores secretores de TSH são raros, representando de 1%-2% de todos os AH. Clinicamente, manifestam-se com sinais e sintomas de tireotoxicose, eventualmente associados a sintomas compressivos. Frequentemente ao diagnóstico, há relato de tratamento cirúrgico prévio ou medicamentoso, por hipótese de hipertireoidismo primário associado à Doença de Graves (2,7,10,13,16,18,19). O adenoma pluri-hormonal é caracterizado por adenomas produtores de mais de dois hormônios. Os adenomas não secretores representam cerca de 30% de todos os tumores da hipófise, e predominam sob a forma de macroadenomas. Atualmente, todos os AH são classificados com base nos achados clínicos, radiológicos, laboratoriais, histopatológicos e imuno-histoquímicos para os hormônios hipofisários (2,4,7,10,12,13,15-19). O comportamento biológico e/ou agressividade ou comportamento pode ser relacionado, também, com a presença de lesões invasivas e índice proliferativo de cada caso (2,4,7,10,12,13,15-19).

O objetivo do presente estudo é estimar a relação entre tamanho tumoral, queixa clínica principal e a expressão imuno-histoquímica dos anticorpos Prolactina, GH, TSH, LH, FSH e ACTH em casos de adenomas funcionantes da hipófise.

MÉTODO

O presente estudo transversal avaliou 66 casos de adenomas não funcionantes de hipófise, previamente analisados entre novembro de 2013 e janeiro de 2015 no laboratório de patologia do Hospital N. S. da Conceição, Porto Alegre, RS. A amostra incluiu espécimes de ressecção cirúrgica transesfenoidal da hipófise, previamente fixados em formalina 10% e corados pela técnica de hematoxilina-eosina. Foram excluídos da amostra os casos de lesões inflamatórias, processos infecciosos e demais tipos histológicos de neoplasias benignas e malignas da hipófise. Foram utilizados os critérios diagnósticos da Organização Mundial da Saúde para determinação do diagnóstico de adenoma de hipófise e avaliação do perfil imuno-histoquímico das lesões. Todos os pacientes apresentavam níveis séricos de um ou mais hormônios adenohipofisários acima dos limites da normalidade. As variáveis do presente estudo compreenderam idade, sexo, tamanho tumoral (microadenoma ou macroadenoma determinado por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética do crânio/encéfalo), queixa clínica principal, expressão imuno-histoquímica dos anticorpos ACTH, FSH, GH, LH, Prolactina e TSH, e recidiva tumoral. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição com o número de protocolo 09-206. Para a realização da técnica de imuno-histoquímica, foram obtidos, de cada amostra, cortes histológicos de 03 micrômetros de espessura, sendo alocados em lâminas silanizadas. Cada lâmina foi submetida à desparafinização do material com o uso de xilol e hidratação dos cortes com etanol. A recuperação antigênica foi realizada em forno de micro-ondas, com solução de ácido cítrico 10 mM/pH 6,0, em dois ciclos de 09 minutos cada, em potência de 750 W. O bloqueio da peroxidase endógena foi realizado com o uso de água oxigenada a 3 % (10 volumes). O anticorpo primário foi diluído em solução de albumina a 1 % e azida sódica a 0,1 % em PBS, incubado em câmara úmida, por 30 minutos a 37°C, e posterior permanência do material em refrigeração a 4°C por 18 horas. O uso do anticorpo secundário biotinilado empregou uma câmara úmida a 37°C, por 30 minutos, assim como a incubação com o complexo estreptavidina-biotina-peroxidase (StreptABC). O substrato cromogênico utilizado corresponderá a diaminobenzidina 60 mg% em PBS, e como

contracoloração, será utilizada a hematoxilina de Harrys. Os anticorpos utilizados foram os seguintes (DAKO Corporation ou NOVOCASTRA): ACTH, FSH, GH, LH, Prolactina e TSH.

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio-padrão, e as variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias entre os grupos, o teste t-student foi aplicado, o nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$), e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados.

RESULTADOS

As tabelas 1 a 3 apresentam os resultados obtidos pelo estudo. A faixa etária dos pacientes variou entre 19 anos e 73 anos, com uma média igual a 51,8 ± 14,6 anos e predomínio de mulheres (n=41 / 62,1%). As queixas clínicas principais corresponderam à cefaleia e/ou alterações visuais. Foram encontrados 41 casos de macroadenomas (62,1%) e nove casos de recidiva tumoral (13,6%). A imunoexpressão positiva para LH (n=14 / 37,8%) e GH (n=11 / 29,7%) foram as mais frequentes (Figura 1). O tamanho tumoral esteve associado à presença de alterações visuais (p=0,019), não sendo obtida associação significativa entre tamanho tumoral com idade (p=0,620), sexo (p=0,987), recidiva (p=0,721) e expressão imuno-histoquímica dos anticorpos (Tabela 3 para valor de p).

DISCUSSÃO

Os AH representam cerca de 10% a 20% das neoplasias intracranianas, e correspondem a lesões benignas derivadas

Tabela 1 – Adenoma de Hipófise: Associação entre tamanho tumoral, idade, sexo e queixa clínica principal.

Variáveis	Total (n=66)	Macroadenoma (n=41 / 62,1%)	Microadenoma (n=25 / 37,9%)	Valor de p
Idade (anos) – média ± DP*	51,8 ± 14,6	52,5 ± 15,0	50,7 ± 14,1	0,620
Sexo – n(%)				
Masculino	25 (37,9)	15 (36,6)	10 (40,0)	0,987
Feminino	41 (62,1)	26 (63,4)	15 (60,0)	
Recidiva				
Sim	9 (13,6)	5 (12,2)	4 (16,0)	0,721
Não	57 (86,4)	36 (87,8)	21 (84,0)	
Cefaleia				
Sim	25 (37,9)	15 (36,6)	10 (40,0)	0,987
Não	41 (62,1)	26 (63,4)	15 (60,0)	
Alterações visuais				
Sim	32 (48,5)	25 (61,0)	7 (28,0)	0,019
Não	34 (51,5)	16 (39,0)	18 (72,0)	

* DP=Desvio-Padrão

Tabela 2 – Adenoma de Hipófise: Associação entre recidiva, alterações clínicas, idade e sexo.

Variáveis	Homens (n=25 / 37,9%)	Mulheres (n=41 / 62,1%)	Valor de p
Recidiva			
Sim	6 (24,0)	3 (7,3)	0,072
Não	19 (76,0)	38 (92,7)	
Cefaleia			
Sim	9 (36,0)	16 (39,0)	1,000
Não	16 (64,0)	25 (61,0)	
Alterações visuais			
Sim	11 (44,0)	21 (51,2)	0,752
Não	14 (56,0)	20 (48,8)	

* DP=Desvio-Padrão

Tabela 3 – Adenoma de Hipófise: Associação entre tamanho tumoral e perfil imuno-histoquímico.

Anticorpo	Total (n=37)	Macroadenoma (n=22 / 59,5%)	Microadenoma (n=15 / 40,5%)	Valor de p
Prolactina				
Negativo	32 (86,5)	19 (86,4)	13 (86,7)	1,000
Positivo	5 (13,5)	3 (13,6)	2 (13,3)	
TSH				
Negativo	35 (94,6)	21 (95,5)	14 (93,3)	1,000
Positivo	2 (5,4)	1 (4,5)	1 (6,7)	
LH				
Negativo	23 (62,2)	15 (68,2)	8 (53,3)	0,569
Positivo	14 (37,8)	7 (31,8)	7 (46,7)	
ACTH				
Negativo	31 (38,3)	20 (90,9)	11 (73,3)	0,198
Positivo	6 (16,2)	2 (9,1)	4 (26,7)	
GH				
Negativo	26 (70,3)	14 (63,6)	12 (80,0)	0,466
Positivo	11 (29,7)	8 (36,4)	3 (20,0)	
FSH				
Negativo	27 (73,0)	16 (72,7)	11 (73,3)	1,000
Positivo	10 (27,0)	6 (27,3)	4 (26,7)	

do parênquima do lobo anterior. Em necropsias, o achado incidental de adenoma hipofisário pode ser encontrado em até 25% dos casos. Os AH predominam em mulheres entre a terceira e quarta década de vida (1,2,3). Em geral, são lesões solitárias, as quais podem determinar alterações endócrinas ou sinais e sintomas associados ao efeito de massa. Apoplexia hipofisária é encontrada em cerca de 1% dos casos de adenoma. Os macroadenomas, em especial os não funcionantes, são lesões que se estendem além do espaço da sela turca, podendo comprimir estruturas do eixo hipotálamo-hipófise, nervos cranianos, vasos e parênquima cerebral (2,7,16,20-23). Adenomas ectópicos são raros, sendo encontrados no seio esfenoidal ou junto à mucosa mucoperiosteal oral. Aproximadamente 10% dos casos de adenoma hipofisário apresentam áreas de necrose, hemorragia, deposição de hemossiderina, tecido de granulação ou alteração cística (2,7,16,21,22,24). Os AH caracterizam-se por uma ampla variação histológica. A natureza epitelial do processo é mais aparente em áreas perivasculares. Os padrões arquiteturais mais frequentes correspondem à formação de ninhos sólidos, pseudorosetas, papilas e sinusoidal / cordões anastomosantes, sendo raras as microcalficações e estroma fibrovascular denso. As células neoplásicas são homogêneas, com núcleo redondo ou oval, exibindo padrão de cromatina típico de neoplasias neuroendócrinas. Os AH exibem imunoexpressão positiva para sinaptofisina em todos os casos e expressão variável para citoqueratinas 8/18 e cromogranina (2,7,16,20-24). A Organização Mundial da Saúde classifica os AH em subtipos conforme a expressão hormonal em cada caso, dentre eles: Adenomas com expressão de Prolactina; Adenomas com expressão de GH; Adenomas com expressão de GH e Prolactina; Adenomas com expressão de ACTH; Adenomas Gonadotróficos (produtores de FSH e LH); Adenomas com expressão de TSH; Adenomas Plurihormonais (por exemplo, ACTH-LH, LH-FSH- ACTH, GH-ACTH), e Adenomas sem expressão hormonal (2,7,12,16,19-23,25).

Cury *et al* determinaram que os macroadenomas representam cerca de 62% dos casos de adenoma hipofisário. Associado ao baixo índice mitótico, o crescimento expansivo lento dos AH não funcionantes determina, em geral, alterações clínicas como cefaleia e distúrbios visuais às custas de efeito de massa da neoplasia (4). Mello *et al* encontraram a presença de cefaleia como queixa clínica principal em 70,11% dos casos de adenoma hipofisário (8). No presente estudo, a cefaleia foi o principal sintoma relatado em 25 pacientes (37,9%), não havendo relação com o tamanho tumoral (p=0,592), enquanto as alterações visuais apresentaram associação com esta variável (p=0,019). Neto *et al* descreveram a presença de alterações visuais em 60% dos casos de AH (5). A característica marcante do campo visual nos AH é a hemianopsia bitemporal, poupando a visão central, e resultante da compressão ou destruição da decussação de fibras do quiasma óptico. Outros distúrbios visuais associados aos AH incluem diplopia (por expansão lateral do adenoma no seio cavernoso), paralisia dos nervos oculomotores e, mais raramente, nistagmo e proptose (3-6,9,15,17). No estudo atual, não foi encontrada associação entre idade ou sexo com tamanho tumoral, semelhantes aos achados descritos por Ferreira *et al* (7).

Kinoshita *et al* avaliaram 28 casos de microadenoma através de ressonância magnética e tomografia computa-

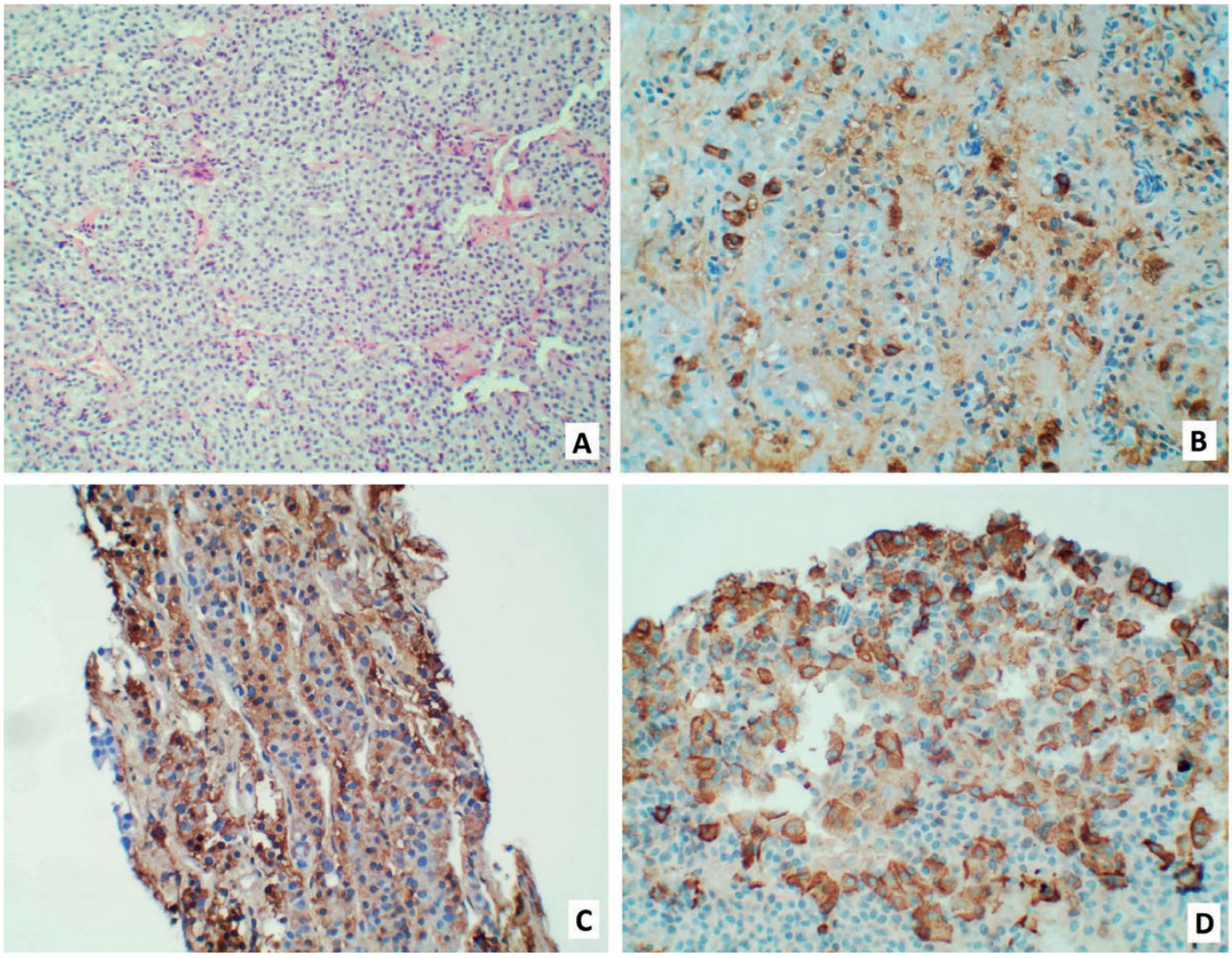


Figura 1 – Adenoma de Hipófise: A) Adenoma exibindo células dispostas em grupamentos sólidos, hematoxilina-eosina, 100X. B) Imunoexpressão positiva para LH, estreptavidina-biotina, 200x. C) Imunoexpressão positiva para GH, estreptavidina-biotina, 200x. D) Imunoexpressão positiva para Prolactina, estreptavidina-biotina, 200x.

dorizada com emprego de contraste, e determinaram que os casos associados à produção de ACTH foram os menos frequentemente associados à captação de contraste (26). Godinjak *et al* analisaram 87 casos de adenoma hipofisário associados à hiperprolactinemia, e encontraram microadenomas em 75,86% dos casos (23). Mathioudakis *et al*, dentre 149 casos de microadenoma hipofisário funcionantes e não funcionantes, encontraram 34 casos de adenoma secretor de ACTH, 72 espécimes de Prolactinoma e 43 adenomas sem expressão normal (27). Locatelli *et al* avaliaram 43 pacientes com adenoma hipofisário submetidos à ressecção transesfenoidal, com idade acima de 65 anos, e encontraram 31 casos de adenoma não funcionante, 04 casos de adenoma produtor de GH e 08 espécimes de adenoma produtor de ACTH, sendo que 80% destes casos corresponderam a macroadenomas determinando alterações clínicas associadas ao efeito de massa (24). Tatsuoka *et al* relataram 03 casos de adenoma gonadotrófico em homens medindo entre 20 mm e 30 mm determinado alterações visuais (25).

No estudo atual, os AH predominaram em mulheres (n=41 / 62,1%), assim como houve uma maior prevalência de macroadenomas (n=41 / 62,1%) e de tumores com expressão de LH (n=14 / 37,8%) e GH (n=11 / 29,7%). As limitações do presente estudo incluem a análise imuno-histoquímica de percentual da amostra (n=37) e possíveis diferenças epidemiológicas/geográficas em relação a outros trabalhos. Baldeweg *et al* avaliaram 22 casos de AH não funcionantes com expressão de ACTH, e determinaram que 86,7% dos pacientes apresentavam alterações visuais como principal queixa clínica, e que a recorrência (33,3% da amostra) estava associada à radioterapia adjuvante. O índice mitótico e/ou a expressão de Ki67 nos casos de recidiva não exibiram associação com a recorrência do processo (14).

Zada *et al* avaliaram 18 adenomas atípicos da hipófise e encontraram 17 macroadenomas (94%), maior prevalência em mulheres (n=12 /67%), e expressão imuno-histoquímica predominante para GH (n= 5/28%), ACTH (n= 5/28%), prolactina (n=2/11%) e FSH (n=1/6%). Cinco casos deste estudo da amostra (28%) não exibiram expressão hormonal imuno-histoquímica (15). Del Monte avaliou 27 casos de AH não funcionantes, e encontrou somente macroadenomas (100%) associados a alterações visuais em 52% da amostra, cefaleia, confusão mental e amnésia em 29% dos pacientes e, em 19% da amostra, corresponderam a achado incidental em tomografia computadorizada de encéfalo (16).

CONCLUSÃO

Os AH representam um grupo de neoplasias relativamente heterogêneas quando avaliados diferentes aspectos anatomopatológicos, clínicos e radiológicos. A classificação do tamanho tumoral em microadenoma ou macroadenoma não é fator preditivo do perfil imuno-histoquímico ou taxa de recidiva.

REFERÊNCIAS

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer. 2004; 101: 613-619.
2. Al Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? Acta Neuropathol. 2006; 111: 1-7.
3. Fernandez A, karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (oxf). 2010; 72: 77-382.
4. Cury MLCAR, Fernandes JC, Machado HR, et al. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. Arq. Bras. Endocrinol Metab. 2009 Feb; 5(1): 31-39.
5. Neto AP, Borba AM, Mello PA, Naves LA, Araújo AS Jr, Casulari LA. Mean intrasellar pressure, visual field, headache intensity and quality of life of patients with pituitary adenoma. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2010 June; 68(3): 350- 354.
6. Gondim JA, Almeida JPC, Albuquerque LAF, Schops M, Gomes E, Ferraz T. Headache associated with pituitary tumors. J Headache Pain. 2009 Dec; 10(1): 15-20.
7. Ferreira JEA, Mello PA, Magalhães AV, et al. Caracterização clínica e imunoistoquímica dos adenomas clinicamente não-funcionantes de hipófise. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2005 Dez; 63(4): 1070-1078.
8. Mello PA, Naves LA, Neto AP, et al. Clinical and laboratorial characterization and post-surgical follow-up of 87 patients with non-functioning pituitary macroadenomas. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2013 May; 71(5): 307-312.
9. Ribeiro BB, Rocha MAB, Almeida GA, Rocha RTB. Macroadenoma hipofisário: alterações campimétricas visuais. Rev. Bras. Oftalmol. 2014 Apr; 73(2): 120-122.
10. Vilar L, Naves L, Freitas MC, Oliveira S Jr, Leite V, Canadas V. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários. Parte II: Adenomas Secretores de ACTH, TSH e Adenomas Clinicamente Não-Funcionantes. Arq. Bras. Endocrinol Metab. 2000 Dec; 44(6): 455-470.
11. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014 Mar; 58(2): 118-123.
12. Barbosa ER, Zymberg ST, Santos RP, Machado HR, Abucham J. Controle hormonal dos adenomas hipofisários pela cirurgia transesfenoidal: evolução dos resultados nos primeiros cinco anos de experiência. Arq. Bras. Endocrinol Metab. 2011 Feb; 55(1): 16-28.
13. Symon L, Logue V, Mohanty S. Recurrence of pituitary adenomas after transcranial operation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1982 Sep; 45(9): 780-785.
14. Baldeweg SE, Pollock JR, Powell M, Ahlquist J. A spectrum of behaviour in silent corticotroph pituitary adenomas. Br J Neurosurg. 2005 Feb; 19(1): 38-42.
15. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, Amadio J, Nose V, Laws ER Jr. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. J Neurosurg. 2011 Feb; 114(2): 336- 344.
16. Del Monte P, Foppiani L, Ruelle A, Andrioli G, Bandelloni R, Quilici P, et al. Clinically non-functioning pituitary macroadenomas in the elderly. Aging Clin. Exp. Res. 2007 Feb; 19(1): 34- 40.
17. Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for residual or recurrent non-functioning pituitary adenoma. J Neurosurg. 2002, 97: 408-414.
18. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP et al. Late recurrence of Cushing´s disease after initial successful transsphenoidal surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 358-362.
19. Drake WM, Berney DM, Kovacs K, Monson JP. Markers of cell proliferation in a GH-producing adenoma of a patient treated with pegvisomant. Eur J Endocrinol. 2005, 153: 203-205.
20. Asa SL, Ezzat S. Medical management of pituitary adenomas: structural and ultrastructural changes. Pituitary. 2002; 5: 133-139.
21. Kalavalapalli S, Reid H, Kane J, Buckler H, Trainer P, Heald AH. Silent growth hormone secreting pituitary adenomas: IGF-1 is not sufficient to exclude growth hormone excess. Ann Clin Biochem. 2007; 44: 89-93.
22. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. Annu Rev Pathol. 2009, 4: 97-126.
23. Godinjak Z, Idrizbegovic E, Rama A et al. Correlation between hyperprolactinemia, MRI of hypophysis and clinical presentation in infertile patients. Med Arch. 2013; 67 (1): 22-24.
24. Locatelli M, Bertani G, Carrabba G, Rampini P, Zavanone M, Caroli M et al. The trans-sphenoidal resection of pituitary adenomas in elderly patients and surgical risk. Pituitary. 2013 Jun; 16 (2): 146-151.
25. Tatsuoka H, Inano S, Hamamoto Y, Takahashi Y, Takahashi J, Yamada S et al. Male gonadotroph adenoma: report of three cases and a review of the literature. Intern Med. 2013; 52 (11): 1199-1202.
26. Kinoshita M, Tanaka H, Arita H et al. Pituitary-Targeted Dynamic Contrast-Enhanced Multisection CT for Detecting MR Imaging-Occult Functional Pituitary Microadenoma. AJNR Am J Neuroradiol. 2015 May; 36 (5): 904-908.
27. Mathioudakis N, Thapa S, Wand GS, Salvatori R. ACTH-secreting pituitary microadenomas are associated with a higher prevalence of central hypothyroidism compared to other microadenoma types. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Dec; 77 (6): 871-876.

✉ Endereço para correspondência
Eduardo Cambruzzi
Av. Loureiro da Silva, 1500/1308
90.050-240 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3357-2164
dudacambruzzi@yahoo.com.br
Recebido: 13/6/2015 – Aprovado: 14/7/2015