

Apoplexia hipofisária

Pituitary apoplexy

André Lopez Fernandez, Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

A apoplexia hipofisária define-se pela hemorragia e/ou infarto da glândula hipófise, aumentada por um processo tumoral ou não tumoral. Apresenta-se associada ou não a distúrbios visuais, neurológicos e complicações endocrinológicas graves decorrentes do hipopituitarismo. Entretanto, as diversas manifestações clínicas, ocasionalmente com o paciente em estado crítico, dificultam não só o diagnóstico precoce como também a escolha da conduta ideal. É imperativa a necessidade de individualização de cada caso. O objetivo deste relato de caso e revisão da literatura foi o de investigar as diversas apresentações clínicas, epidemiológicas, métodos diagnósticos e terapias existentes. Analisou-se o caso de uma mulher de 58 anos que manifestava diversas condições clínicas simultâneas. Apesar de se apresentar com todas as características clássicas da apoplexia, serviu para demonstrar como o diagnóstico pode ser desafiador, assim como a conduta, que teve que ser individualizada. Apresentou boa resposta apenas com tratamento clínico otimizado com corticoterapia.

Descritores: Apoplexia hipofisária; neoplasias hipofisárias; adenoma hipofisário; cefaleia; déficit visual; nervos cranianos; pan-hipopituitarismo.

ABSTRACT

Pituitary apoplexy is defined by hemorrhage and/or infarction of the pituitary gland, enlarged by a tumoral or non-tumoral process. It presents associated or not with visual, neurological disorders and severe endocrinological complications resulting from hypopituitarism. However, the various clinical manifestations, occasionally with the patient in critical condition, make it difficult not only to make an early diagnosis, but also to choose the ideal conduct. The need for individualization of each case is imperative. The objective of this case report and literature review was to investigate the different clinical and epidemiological presentations, diagnostic methods and existing therapies. The case of a 58-year-old woman who manifested several simultaneous clinical conditions was analyzed. Despite having all the classic characteristics of Apoplexy, it served to demonstrate how the diagnosis can be challenging, as well as the conduct that had to be individualized. It presented a good response only with optimized clinical treatment with corticosteroid therapy.

Keywords: Pituitary apoplexy; pituitary neoplasms; pituitary adenoma; headache; visually impaired; cranial nerves; panhypopituitarism.

Correspondência:

André Lopez Fernandez
E-mail: andre.lopez13@hotmail.com
Data de submissão: 10/01/2023
Data de aceite: 08/05/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino -
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A apoplexia hipofisária define-se pela hemorragia e/ou infarto da glândula hipófise, aumentada por um processo tumoral ou não tumoral. Apresenta-se de forma subclínica (achados de neuroimagem) ou como emergência clínica com cefaleia de início súbito associada ou não a distúrbios visuais, neurológicos e complicações endocrinológicas graves, decorrentes do hipopituitarismo ¹.

Entretanto, as diversas manifestações clínicas, ocasionalmente com o paciente em estado crítico, dificultam não só o diagnóstico precoce como também a escolha da conduta ideal. É imperativa a necessidade de individualização de cada caso.

O presente estudo trata de um relato de caso ocorrido em Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO de São Paulo somado à revisão de literatura acerca do tema.

OBJETIVOS

Relatar caso clínico de apoplexia hipofisária e a revisão da literatura pertinente.

MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão foram utilizados artigos científicos encontrados nos bancos de dados on-line a seguir: LILACS (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde), MEDLINE (*EUA National Library of Medicine*), PUBMED (*National Library of Medicine*) e SciELO (*Scientific Eletronic Library On-line*). Foram utilizados descritores como *Pituitary apoplexy*, *pituitary tumor*, *pituitary adenoma*, e *panhypopituitarism*.

Como critério de seleção foram analisadas as informações contidas nos resumos e nas discussões dos artigos encontrados nos bancos de dados citados especialmente os aspectos

epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Alcançou-se o total de 14 artigos científicos selecionados e utilizados.

DESENVOLVIMENTO

Apoplexia Hipofisária

A primeira descrição sobre apoplexia hipofisária foi feita por Bailey, em 1898, com consolidação do termo realizado por Brougham em 1950. O termo apoplexia é originado do grego, significa “ataque súbito” e atualmente denota qualquer infarto agudo e/ou hemorragia da glândula hipófise, geralmente associados ao adenoma hipofisário ².

Aspectos Epidemiológicos e Etiológicos

A apoplexia hipofisária é uma condição rara, estimada em 6,2 casos por 100.000 habitantes e incidência de 0,17 episódios por 100.000 pessoas-ano. Usualmente ocorre em pacientes na quinta ou sexta décadas de vida, com discreta preponderância em homens ³.

Classicamente apresenta-se como um adenoma, condição não conhecida anteriormente em 60% a 80% dos casos. Pode ainda se apresentar em lesões não adenomatosas tais como craniofaringioma, hipofisites, tuberculomas e metástases selares, principalmente se houver carcinoma renal ⁴.

A fisiopatologia não é totalmente conhecida, porém existem hipóteses tais como a oclusão vascular devido ao crescimento tumoral (estímulo em testes provocativos e medicações como bromocriptina e cabergolina), redução do fluxo sanguíneo no tumor (pós-cirurgias, pós anestesia espinal e radioterapia), vascularização tumoral anormal (atividade física e hipertensão sistêmica) e distúrbios de coagulação (trombocitopenia e anticoagulação) ⁵.

Outros fatores de risco incluem: *diabetes mellitus*, gravidez, anemia falciforme, terapia dopaminérgica, reposição de estrogênio, leucemia linfocítica e trauma crânio-encefálico ⁵.

Quadro Clínico

A instalação dos sintomas tipicamente ocorre ao longo de algumas horas até 2 dias, mas algumas apresentações subagudas foram descritas. A apresentação clínica é variável de acordo com a extensão da hemorragia, necrose e estruturas acometidas ⁶.

Cefaleia é a queixa mais comum (76 a 87%), geralmente intensa, de localização bilateral ou retrorbitária. Pode ter início súbito e estar associada a fotofobia, náuseas e vômitos. Ocorre pela irritação meníngea, alargamento das paredes selares, compressão da dura-máter ou envolvimento da divisão superior do nervo trigêmeo dentro do seio cavernoso ⁷.

Ocorrem déficits visuais em 56-72% dos casos, classicamente manifestando-se como hemianopsia bitemporal com comprometimento maior dos quadrantes superiores devido à compressão do quiasma óptico pelo crescimento do tumor para cima. Quando o quiasma está situado posteriormente, a expansão do tumor para cima causará compressão de um ou de ambos os nervos ópticos, levando a neuropatia óptica unilateral ou bilateral ou, mais raramente, um escotoma juncional ⁸.

O acometimento dos nervos da musculatura ocular extrínseca ocorre em 40 a 45% dos casos e é secundária à compressão dos nervos oculomotor, troclear e abducente devido à invasão do seio cavernoso pelo adenoma ou após apoplexia hipofisária. Manifesta-se como oftalmoparesia, diplopia, midríase e ptose ipsilateral. Pode ocorrer parestesia na hemiface ipsilateral pelo envolvimento no seio cavernoso da divisão oftálmica do nervo trigêmeo ⁹.

Na evolução da doença, a maioria irá apresentar hipopituitarismo parcial, tais como: déficit de *Growth Hormone* (GH) em português - hormônio de crescimento (88%), hipogonadismo hipogonadotrófico (85%), hipossecreção de hormônio adrenocorticotrófico ACTH

(66%) e hipotireoidismo (42%). O diabetes insipidus é incomum (4% casos), talvez devido à preservação da neuro-hipófise ou do pedúnculo hipofisário ¹⁰.

Diagnostico Diferencial

Diversas afecções apresentam similaridade com a apoplexia hipofisária, tais como hemorragia subaracnóidea devido à ruptura de aneurisma intracraniano, meningite, encefalite, oclusão da artéria basilar, encefalopatia hipertensiva, abscesso ou cisto cerebral, neurite retrobulbar, arterite temporal, enxaqueca oftalmopléica e trombose do seio cavernoso ⁹.

Aspectos Radiológicos

No estágio agudo da apoplexia hipofisária, no qual prevalece a hemorragia, a tomografia computadorizada (TC) de crânio é preferível em relação à ressonância magnética (RM) de crânio dada sua fácil disponibilidade e fácil demonstração de sinal hiperdenso na topografia selar (Figura 1). Porém, nos estágios subagudos e crônicos, principalmente após o terceiro dia, quando há involução do sangramento, a RM de crânio é consideravelmente melhor que a TC. Demonstra lesão hipointensa em T1 e T2 com realce periférico após gadolínio nos primeiros sete dias (Figura 2), que se transforma em lesão hiperintensa em T1 após 7 dias (Figura 3) ^{3, 11-12}.

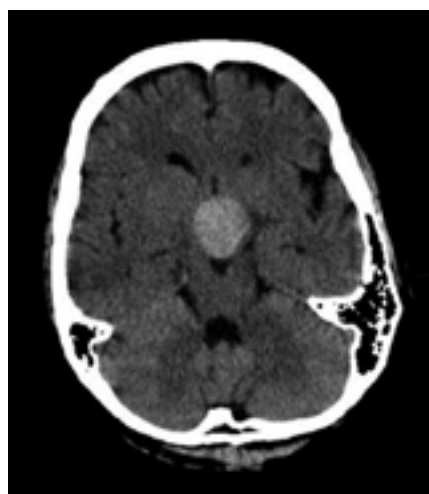


Figura 1 - Tomografia computadorizada de crânio em apoplexia hipofisária na fase aguda. A região hiperdensa representa hemorragia dentro de um adenoma hipofisário preexistente. Fonte: Berg ¹².

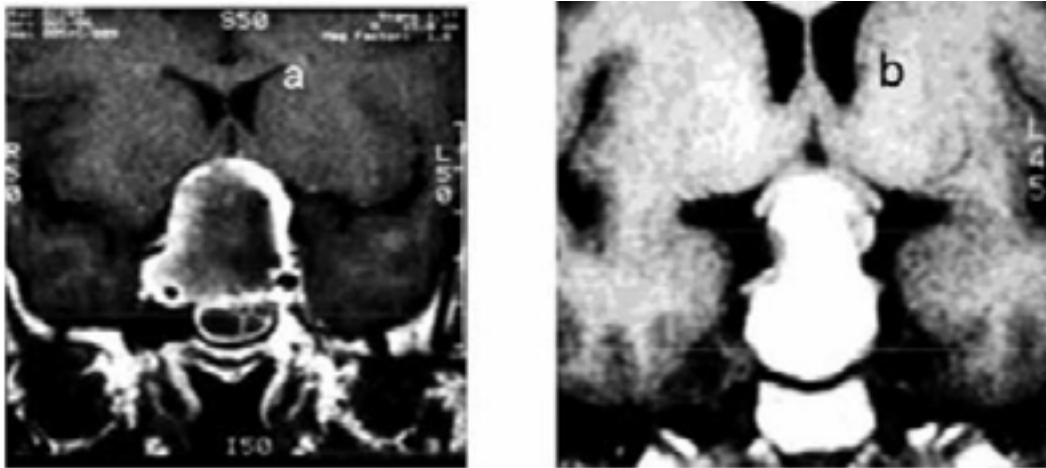


Figura 2 - Ressonância Magnética de hipófise em apoplexia hipofisária na fase aguda. a) T1 sem contraste: lesão hiperintensa representando hemorragia dentro de adenoma hipofisário. b) T1 com contraste: realce periférico. Fonte: Glezer e Bronstein ³.

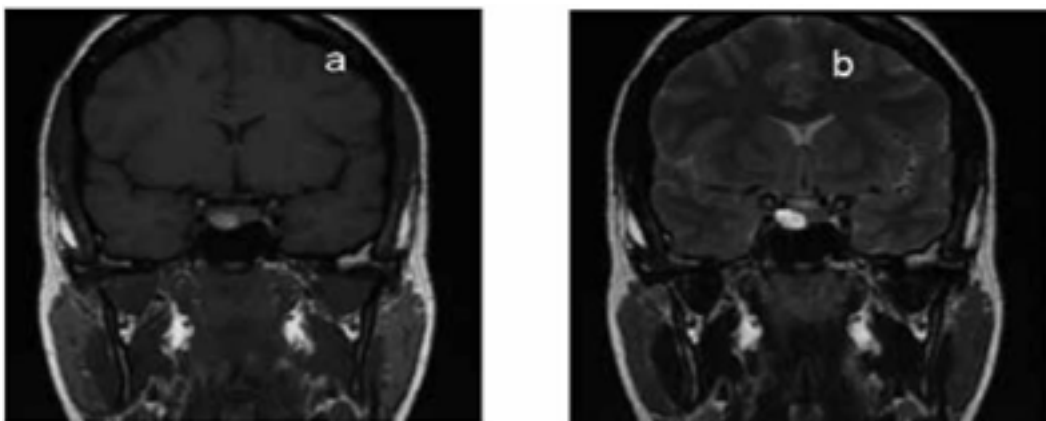


Figura 3 - Ressonância Magnética de hipófise em apoplexia hipofisária na fase subaguda. Lesão hiperintensa em T1 (a) quanto em T2 (b) Fonte: Glezer e Bronstein ³.

Tratamento e conduta clínica

Dois tipos de abordagem podem ser realizadas nestes pacientes: medicamentosa e/ou cirúrgica, com a decisão individualizada caso a caso. Deficit visual, alteração da motricidade ocular ou alteração do nível de consciência são indicações de intervenção cirúrgica, com maior taxa de melhora visual se realizada nos primeiros sete dias de sintoma. Para os pacientes sem estes sintomas, ou que forem avaliados tardiamente, tenham evoluído com melhora espontânea da acuidade visual ou haja contraindicação da cirurgia, indica-se tratamento conservador geralmente com corticoterapia. Para pacientes com prolactinoma indica-se tratamento com agonista dopaminérgico ^{5,11}.

RELATO DE CASO

Mulher de 58 anos foi atendida no Pronto Socorro do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO de São Paulo em 05 de julho de 2022 com quadro de tosse produtiva, dispneia paroxística noturna, ortopneia e dor abdominal iniciados há 1 dia, e náuseas e vômitos iniciados há 10 dias. De antecedentes pessoais apresentava hipertensão arterial sistêmica há 15 anos, dislipidemia, doença renal crônica (DRC) de etiologia indeterminada (não realizou biópsia, provavelmente secundária à hipertensão de longa data) em programa regular de hemodiálise três vezes por semana desde maio de 2022. Referia tosse crônica de longa data.

Sinais vitais da entrada (Tabela 1) demonstraram dessaturação de oxigênio (O₂) em ar ambiente com melhora após cateter nasal de O₂.

Tabela 1 – Sinais vitais da entrada

Sinais Vitais	Valores
Pressão arterial sistólica (mmHg)	86
Pressão arterial diastólica (mmHg)	61
Frequência cardíaca (bpm)	110
Frequência respiratória (irpm)	30
Saturação de O ₂ em ar ambiente	82%

Exames laboratoriais (Tabela 2) revelaram anemia grave, leucocitose, hipercalcemia, acidose metabólica, uremia, discrasia sanguínea e curva positiva de troponina.

Tabela 2 – Exames laboratoriais da admissão

Exame	Resultado (valor de referência)	
Hemoglobina	5,6 (11,5-14,9 g/dL)	
VCM	101 (80-100 fL)	
RDW	18,6% (11,5-14,5)	
Leucócitos	21440 (4500-11000/mm ³)	
Plaquetas	225 mil (163mil-343mil/mm ³)	
PCR	3,5 (< 0,5 mg/dL)	
Creatinina	10,23 (0,5-1,1 mg/dL)	
Ureia	126 (10-50 mg/dL)	
Sódio	137 (135-145 mEq/L)	
Potássio	5,9 (3,5-5 mEq/L)	
Troponina I	25,57 18h/ 38,33 21h (<0,1 ng/mL)	
Gasometria arterial	pH	7,34 (7,35-7,45)
	pO ₂	79,4 (80-100 mmHg)
	HCO ₃	11,6 mEq/L
	SatO ₂	95,4%
INR/TTPA	1,2 (0,9-1) / 90,2 (23-34 segundos)	
TGO	38 (5-40 mg/dL)	
TGP	9 (7-56 mg/dL)	
BT	0,4 (<1,2 mg/dL)	
Amilase	104 (28-100 U/L)	

Após receber antibioticoterapia de forma empírica (ceftriaxone e azitromicina), a paciente foi submetida à TC de tórax que revelou consolidações e atelectasias nas bases pulmonares com derrame pleural associado. O quadro clínico somado aos exames laboratoriais permitiram a

hipótese diagnóstica de pneumonia adquirida na comunidade complicada.

Diante da anemia grave, recebeu dois concentrados de hemácias e foi investigada para sangramentos ativos com a ultrassonografia beira-leito (POCUS), TC tórax, abdome e pelve e endoscopia digestiva alta, os quais não revelaram alterações. Seguiu em investigação com hematologia para avaliação de distúrbios de coagulação, não foi encontrada outra justificativa além da DRC e do quadro infeccioso.

Em relação ao quadro de uremia com hipercalemia, foi avaliada pelos especialistas da nefrologia, os quais indicaram sessão de diálise sustentada de baixa eficiência (SLED) e iniciaram alfaepoetina.

Diante de tantas complicações clínicas, ausência de dor torácica e ECG da entrada demonstrando apenas taquicardia sinusal, a curva positiva de troponina foi interpretada como infarto agudo do miocárdio tipo 2, isto é, secundário ao desbalanço entre oferta e demanda de oxigênio na ausência de complicação da placa aterosclerótica. Foi indicada cineangiocoronariografia após estabilização.

No dia 14/07/22, paciente evoluiu com melhora de todos os sintomas clínicos, realizando sessões regulares de diálise e estável de suas complicações, apenas persistindo

alterações no coagulograma e aguardando cineangiocoronariografia, agora com marcadores de necrose miocárdica normalizados. Porém neste dia surgiu cefaleia de início gradual, hemicraniana esquerda, de moderada intensidade, em peso, sem náusea, vômitos, fotofobia ou fonofobia, sem associação com ortostase, decúbito dorsal ou febre. Evoluiu com melhora parcial dos sintomas após administração de sintomáticos.

No dia seguinte, ainda com cefaleia, porém de intensidade leve, foi submetida à cineangiocoronariografia, sendo evidenciada estenose de 80% no terço médio do primeiro ramo marginal da artéria circunflexa. Porém não se obteve sucesso na colocação de stent pela intensa tortuosidade coronariana.

Ao retornar do procedimento, foi novamente avaliada, queixando-se de diplopia, cefaleia leve e apresentando ptose palpebral à esquerda, e foi encaminhada para TC de crânio, sem alterações. Ao exame neurológico, além da ptose palpebral à esquerda, apresentava oftalmoparesia do III, IV e VI nervo craniano à esquerda (Figura 4), anisocoria com pupila esquerda maior que a direita, redução importante do campo visual em capo temporal do olho esquerdo e hipoestesia discreta em território trigeminal, sendo indicada RM e angio-RM de crânio e órbitas, a qual foi realizada 04 dias após este exame (Figura 5).



Figura 4 - Exame da motricidade ocular extrínseca. Nota-se ao repouso (Imagem A) ptose palpebral à esquerda. Ao exame das 9 miradas demonstra oftalmoparesia do III (Imagens C, E, F e I), IV (Imagem G) e VI (Imagem B).

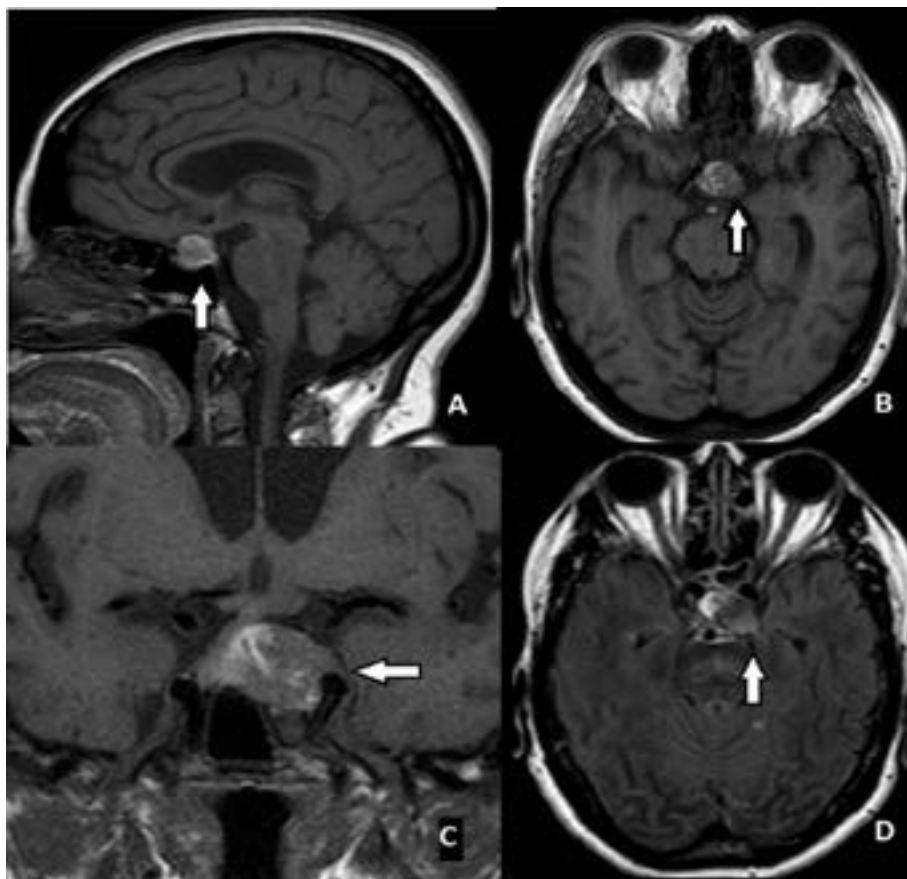


Figura 5 - Ressonância magnética de crânio do caso relatado. Demonstra lesão hiperintensa (seta) dentro de adenoma hipofisário com extensão lateral na direção do seio cavernoso esquerdo, ocorrendo tanto nas sequências T1 (Imagem A/Sagital, Imagem B/Axial e Imagem C/Coronal) como FLAIR (Imagem D/Axial).

A partir da clínica e das alterações de imagem, foi feito o diagnóstico de apoplexia hipofisária como complicação de um macroadenoma hipofisário. Foram então solicitados marcadores hormonais diversos (Tabela 3) e, como havia comprometimento de nervos cranianos com acometimento visual, foi convocada a neurocirurgia para avaliação de possível cirurgia, a qual foi contraindicada já que paciente mantinha distúrbio de coagulação.

Tabela 3 – Avaliação hormonal

Exame	Resultado 19/07/22 (valor de referência)
TSH	1,23 (0,4-4,5 mU/L)
T4L	1,25 (0,7-1,8 ng/dL)
FSH	15,2 (16,7-113,5 mUI/mL)
LH	1,74 (10,87-58,64 mUI/mL)
Cortisol 16h	2,2 (3,5-13 µg/dL)
GH	1,6 (0-8 ng/mL)
Prolactina	70,72 (2,83-25ng/mL)

Apesar dos exames laboratoriais não demonstrarem alteração tireoidiana, os exames foram repetidos 2 dias após revelando quadro compatível com hipotireoidismo secundário que, somado aos baixos níveis de FSH, LH, Cortisol e GH, configura quadro de pan-hipopituitarismo.

Diante disso, foi prescrito, pela endocrinologia, levotiroxina 75mcg/dia e hidrocortisona 50mg de 6 em 6 horas a qual fez uso até sua alta, dia 16/08/22. Foi trocada por prednisona 20mg/dia nos dias de diálise e 10mg/dia nos dias sem diálise. Em relação ao valor sérico de prolactina, não se atribuiu à hiperprolactinemia resultante de um macroadenoma lactotrófico já que quando >1cm tipicamente possuem valores >200ng/mL. Foi optado pelo acompanhamento ambulatorial, visto que também possuía diversos fatores clínicos, como insuficiência renal e a própria apoplexia, que poderiam justificar este aumento transitório¹³.

No momento da alta, apresentava-se com melhora completa da ptose palpebral e da oftalmoparesia e, conseqüentemente, da diplopia. Não possuía mais alterações de campos visuais. Além disso, obteve resolução do quadro de pneumonia, da anemia e dos distúrbios hidroeletrólíticos. Foi encaminhada ambulatorialmente para Hematologia para seguir em investigação de discrasia sanguínea, para assim que possível, repetir cineangiocoronariografia ou ser submetida à cirurgia de revascularização miocárdica.

CONCLUSÃO

O presente estudo é um relato de caso sobre apoplexia hipofisária em hospital terciário com revisão de literatura acerca do tema. Conforme exposto, esta síndrome apresenta-se principalmente na 5 e 6ª década de vida, geralmente ocorrendo como complicação de um adenoma previamente desconhecido. Além da paciente apresentar este perfil, evoluiu com uma série de fatores clínicos que certamente contribuíram por precipitar esta emergência endocrinológica. Dentre eles pode-se citar a hipertensão arterial sistêmica (agravada pela agudização do quadro renal) e a presença de distúrbio de coagulação. A realização de procedimento cardíaco pode

ter contribuído também com a exacerbação do quadro. Evoluiu com praticamente todas as alterações clínicas possíveis da apoplexia, tais como cefaleia, distúrbio dos campos visuais, acometimento dos nervos da musculatura ocular extrínseca e, posteriormente, com panhipopituitarismo.

A ressonância magnética de crânio realizada 4 dias após início dos sintomas revelou adenoma hipofisário com lesão hiperintensa tanto em T1, como em T2, demonstrando que sangramentos antes de 7 dias não necessariamente precisam estar com hipodensidade em T1 apesar deste ser o padrão mais encontrado na literatura.

Por fim, a paciente por ter apresentado contraindicação cirúrgica acabou recebendo apenas tratamento clínico com corticoterapia, porém, evoluiu com resolução completa dos sintomas neurológicos, reforçando a ideia de que o tratamento, *a priori* das indicações e contraindicações, deve ser individualizado.

REFERÊNCIAS

1. Biagetti B, Simò R. Pituitary apoplexy: risk factors and underlying molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2022;231(15):8721.
2. Rolih CA, Ober KP. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22(2):291-302.
3. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(3):259-64.
4. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, Mendoza V, López-Félix B, Zepeda E, Mercado M. Pituitary Apoplexy in nonfunctioning pituitary macroadenomas: a case-control study. *Endocr Pract.* 2014;20(12):1274-80.
5. Vasconcelos RC. Fluxograma de atendimento de apoplexia hipofisária elaborado a partir do perfil de pacientes atendidos em hospital terciário de Fortaleza

- entre os anos de 2001 e 2015 [Dissertação]. Fortaleza, CE: Universidade Federal do Ceará / Faculdade de Medicina; 2020.
6. Bi WL, Dunn IF, Laws Junior ER. Pituitary apoplexy. *Endocrine*. 2014;48(1):69-75.
 7. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to classify pituitary neuroendocrine tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers*. 2020;12(2):514.
 8. Muskens IS, Najafabadi AH, Briceno V, Lamba N, Senders JT, van Furth WR, et al. Visual outcomes after endoscopic endonasal pituitary adenoma resection: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2017;20(5):539-52.
 9. Paz JV, Alves AA, Alves BC, Beckman LF, Almeida DC, Siqueira RD, et al. Apoplexia de tumor hipofisário: uma revisão de literatura. *e- Acad*. 2022;3(2):e4832203.
 10. Luo P, Zhang L, Yang L, AN Z, Tan H. Progress in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of TSH-Secreting pituitary neuroendocrine tumor. *Front Endocrinol*. 2020;11:541-52.
 11. Banskota S, Adamson DC. Pituitary Adenomas: from diagnosis to therapeutics. *Biomedicines*. 2021;9(5):494.
 12. Berg KT, Harrison AR, Lee MS. Perioperative visual loss in ocular and nonocular surgery. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:531-46.
 13. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.