



PRINCIPAIS NEOPLASIAS PRIMÁRIAS NA HIPÓFISE EM PEQUENOS ANIMAIS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ANNA LUIZA LARA DA CRUZ

RESUMO

Neoplasias hipofisárias podem ser classificadas como primárias, a exemplo o adenoma ou o craniofaringioma, e secundárias, provindas através de metástases de outros tumores. Além do mais, ainda podem ser funcionais ou não, sendo as primeiras responsáveis por numerosas síndromes hormonais. Na adeno-hipófise, cerca de 70% dos tumores ocorrem na *pars distalis*, sendo classificados a partir do tipo celular, como acidófilos, basófilos ou cromófbos: adenomas corticotrópicos se originam através de células cromófbas na *pars distalis*, enquanto adenomas somatotrópicos se originam de células acidófilas. No diagnóstico, é necessário a realização da ressonância magnética e tomografia computadorizada. Como terapia, a depender do tipo do tumor, realiza-se a remoção completa deste ou radioterapia. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão bibliográfica sobre as principais neoplasias primárias da glândula hipofisária, sendo elas: craniofaringioma, adenoma corticotrófico, adenoma somatotrófico e carcinoma de hipófise. Os tumores corticotróficos estão relacionados com células secretoras de ACTH na *pars distalis* ou na *pars intermedia* nos cães, constantemente associados com uma síndrome de Cushing. Os sinais incluem pelo seco e fino com padrão bilateral simétrico, hiperpigmentação e mineralização da pele, redistribuição de gordura para o abdômen, atrofia muscular, poliúria, polidipsia, fraqueza muscular, diabetes melito resistente à insulina e seborréia. No adenoma somatotrófico, há a secreção do hormônio do crescimento (GH), principal fator incidente para a acromegalia em gatos. O excesso de GH leva ao aumento de IGF-1 pelo fígado, resultando na resistência à insulina, hiperglicemia, intolerância à carboidratos e diabetes mellitus, além da proliferação óssea, cartilaginosa e de tecidos moles, desencadeando em uma acromegalia felina. Os carcinomas são mais raros comparados aos adenomas, mas já foram observados em cães e vacas. A parte endócrina é inativa, porém o carcinoma causa destruição da *pars distalis* e neuro-hipófise, levando ao pan-hipopituitarismo e diabetes insipidus. O tumor também invade o sistema nervoso central e estruturas adjacentes, causando hemorragias, necroses e anaplasias. Conclui-se que o estudo dos tumores hipofisários é de grande importância para o médico veterinário devido aos seus sinais clínicos de grande incidência na rotina clínica endócrina.

Palavras-chave: Hipófise; craniofaringioma; somatotrófico; corticotrófico; carcinoma.

1 INTRODUÇÃO

Neoplasias hipofisárias podem ser classificadas como primárias, a exemplo o adenoma ou o craniofaringioma, e secundárias, provindas através de metástases de outros tumores (Saeger *et al.*, 2007). Além do mais, ainda podem ser funcionais ou não, sendo as primeiras responsáveis por numerosas síndromes hormonais (De Brum, 2016). Em tumores não funcionais, a terapia pode ser procurada quando o nódulo é grande o suficiente para induzir sinais neurológicos, como estado alterado da consciência, alteração de comportamento, ataxia, paresia, convulsões, cegueiras, anisocoria e estrabismo. Nos tumores funcionais, há sinais endócrinos devido à secreção hormonal juntamente à déficits neurológicos (Bailey e Page,

2007).

Na adeno-hipófise, cerca de 70% dos tumores ocorrem na *pars distalis*, sendo classificados a partir do tipo celular, como acidófilos, basófilos ou cromófbos: adenomas corticotrópicos se originam através de células cromófbas na *pars distalis*, enquanto adenomas somatotrópicos se originam de células acidófilas. Podem secretar hormônios, causando hiperadrenocorticismo e acromegalia, sendo as neoplasias secretoras de ACTH chamadas de adenoma corticotrófico ou corticotrofinoma. Além disso, tumores menores que 1cm são considerados microadenomas e os maiores são macroadenomas (De Brum, 2016).

As raças com maior predisposição a apresentarem adenomas funcionais são Poodles, Teckel, Beagles, Terriers, Pastores Alemães e Boxers. Os adenomas da *pars intermedia* são mais comuns em braquicefálicos, fêmeas e animais com mais de 9 anos de idade. Cães possuem maior predisposição à adenomas cromófbos enquanto gatos à acidófilos (De Brum, 2016).

Segundo De Brum (2016), a hipófise está sujeita a metástases de diversos tumores, como osteossarcoma,ependimoma, adenocarcinoma mamário, melanoma maligno, linfossarcoma e carcinoma pancreático. Qualquer uma destas metástase tem potencial destrutivo das células primárias, resultando em sinais neurológicos e endócrinos, relacionados com a baixa funcionalidade da hipófise.

No diagnóstico, é necessário a realização da ressonância magnética e tomografia computadorizada, sendo que North e Banks (2009) sugerem que a tomografia computadorizada seja contrastada para que nenhum macroadenoma seja perdido.

Como terapia, a depender do tipo do tumor, realiza-se a remoção completa deste ou radioterapia. Animais com sinais neurológicos moderados, a média de sobrevida é de aproximadamente 20 meses, enquanto para animais com sinais mais severos, a média de sobrevida cai para aproximadamente 17 meses. Cães com tumores não secretores possuem um prognóstico melhor do que os secretores (North e Banks, 2009)

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão bibliográfica sobre as principais neoplasias primárias da glândula hipofisária, sendo elas: craniofaringioma, adenoma corticotrófico, adenoma somatotrófico e carcinoma de hipófise.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado utilizando as revistas eletrônicas: Google Acadêmico e PubMed, focando em artigos originais, relatos de casos e levantamento de dados na literatura em português e inglês. Também foram utilizados como fonte de dados livros acadêmicos. Os anos de pesquisa foram entre 2000 à 2024 e as palavras-chave foram: “tumores hipofisários”, “craniofaringioma”, “adenoma de hipófise”.

Para inclusão no estudo, foram abordados os critérios: pesquisas e estudos que tratassem o tema da revisão, que pertencessem aos idiomas escolhidos, e estivessem publicados entre os anos de referência. Por outro lado, para exclusão, foram consideradas quaisquer publicações fora dos critérios descritos anteriores.

Nos estudos incluídos, foram extraídas informações importantes, como autores, ano de publicação, resultados e conclusões. Os dados foram analisados de maneira qualitativa, buscando identificar as principais tendências na literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Craniofaringioma

Por ser considerada uma neoplasia rara, o craniofaringioma ainda não teve suas predisposições racial e sexual descritas, mas acomete principalmente animais jovens, tendo seus sinais clínicos aparecendo somente durante a fase adulta (De Brum, 2016). Em um estudo feito por Chaves *et al.* (2018) em 40 cães com neoplasias encefálicas, somente um apresentou

craniofaringioma, fêmea, da raça Airedale Terrier. Este tumor afeta as células escamosas na *pars tuberalis*, também conhecida como ducto craniofaríngeo ou bolsa Rathke, estrutura invaginante na qual cresce dorsalmente pelo canal craniofaríngeo, fundindo com o infundíbulo e formando a hipófise (Rosol e Meteun, 2016).

Mesmo que seja considerado benigno, pode tornar-se maligno devido a sua localização, pois causa a compressão vários nervos cranianos, hipófise e hipotálamo, causando diversas anormalidades endócrinas e neurológicas (De Brum, 2016).

Segundo Rosol e Meteun (2016), os sinais clínicos neurológicos incluem anisocoria, incoordenação, convulsões, andar em círculos e sonolência. Como sinais endócrinos, o animal apresenta pan-hipopituitarismo, hipotireoidismo, nanismo hipofisário, síndrome adiposogenital, hipoadrenocorticismo e diabetes insipidus central.

Como métodos diagnósticos, De Brum (2016) afirma que a observação dos sinais clínicos é de grande importância para levar à requisição dos exames complementares necessários. A tomografia computadorizada e ressonância magnética são úteis para evidenciar lesões, porém sem determinar sua origem. O diagnóstico definitivo é realizado através do histopatológico.

Conforme descrito por De Brum (2016), ainda não há relatos de terapias eficientes na medicina veterinária contra craniofaringiomas, mas na medicina humana, o tratamento de escolha em crianças é a ressecção total ou radioterapia. O prognóstico é considerado reservado devido à localização do tumor e ausência de terapias bem-sucedidas.

3.2 Adenoma Corticotrófico

Geralmente, os tumores derivados da glândula hipofisária originam-se de células corticotróficas secretoras de ACTH na *pars distalis* ou na *pars intermedia* nos cães, constantemente associados com uma síndrome de Cushing, uma produção excessiva do hormônio cortisol. São encontrados mais frequentemente em cães comparado à gatos. (Rosol e Meteun, 2016). Considerados os mais comuns da glândula hipofisária, em um estudo realizado por Polledo *et al.* (2018), na qual 136 cães foram necropsiados, 7% de meia idade e 21% idosos possuíam adenoma corticotrófico.

Manifestações clínicas estão relacionadas à superprodução de cortisol a longo prazo pela adrenal; a menos que o tumor seja grande, há pouco ou nenhum sinal clínico diretamente relacionado ao mesmo. Os sinais incluem pelo seco e fino com padrão bilateral simétrico, hiperpigmentação e mineralização da pele, redistribuição de gordura para o abdômen, atrofia muscular, hepatomegalia com acúmulo de gordura e vacuolização, infecções secundárias por bactérias ou fungos na pele, trato urinário, conjuntiva e pulmões (Rosol e Meteun, 2016), poliúria, polidipsia, fraqueza muscular, diabetes melito resistente à insulina e seborréia (De Brum, 2016).

Nos exames laboratoriais, encontra-se leucocitose, neutrofilia, linfopenia, eosinopenia e monocitose (Rosol e Meteun, 2016). Para fins de diagnóstico, De Brum (2016) sugere o teste de supressão com dose baixa de dexametasona, tomografia computadorizada contrastada, ressonância magnética e histopatologia.

Como tratamento de eleição para o adenoma na hipófise, Scott-Moncrieff (2016) sugere hipofisectomia transesfenoidal e radioterapia. De Brum (2016) sugere, como outra opção, a criopofisectomia, onde ocorre uma criocirurgia, em vez de curetar a hipófise. Terapia medicamentosa também é indicada, utilizando-se a selegina, como uma agonista dopaminérgica, que irá diminuir a secreção de ACTH, na dose de 1-2mg/kg a cada 24 horas. Uma seguinte terapia, seria a administração de ácido retinóico, no qual inibe o crescimento tumoral, na dose de 2mg/kg a cada 24 horas. Outrossim, a carbegolina, outra agonista dopaminérgica, também pode ser administrada, na dose de 0,07mg/kg a cada 48 horas. O uso de análogo da somatostatina pasireotida (Lottati e Bruyette, 2018) ou do metabólito da vitamina

A1, o ácido retinóico (Castillo *et al*, 2006), demonstraram promissores como tratamento para o hipercortisolismo em cães.

3.3 Adenoma Somatotrófico

No adenoma funcional, provindo de células somatotróficas, há a secreção do hormônio do crescimento (GH), principal fator incidente para a acromegalia em gatos (Bailey e Page, 2007). O excesso de GH na corrente sanguínea incide no aumento da secreção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) pelo fígado, resultando na resistência à insulina, hiperglicemia, intolerância à carboidratos e diabetes mellitus, além da proliferação óssea, cartilaginosa e de tecidos moles, desencadeando em uma acromegalia felina (Scott-Moncrieff, 2016).

A maioria dos gatos com acromegalia têm entre 4-17 anos e 90% são machos. Os sinais clínicos incluem poliúria, polidipsia, polifagia, aumento do tamanho corporal, ganho de peso, alargamento da cabeça e extremidades (Bailey e Page, 2007; Scott-Moncrieff, 2016). De acordo com Sander *et al* (2021), 393 felinos foram reportados na literatura com adenomas somatotróficos, sendo considerada a neoplasia hipofisária felina mais comum.

De acordo com Bailey e Page, o diagnóstico se dá através da presença de diabetes mellitus resistente à insulina, concentração sérica de IGF-1 e sinais clínicos. O diagnóstico definitivo é através da mensuração da concentração de GH sérico, mas ainda não é uma opção disponível comercialmente para felinos.

Assim como a maioria dos tumores hipofisários, os tratamentos de escolha são a hipofisectomia e a radioterapia (Scott-Moncrieff, 2016). Gostelow *et al.* (2017) sugere pasireotido análogo da somatostatina multiligante para diminuir as concentrações de IGF-1 circulante e aumentar a sensibilidade à insulina em gatos.

O prognóstico a longo prazo deve ser considerado cauteloso, pois enquanto a acromegalia está estabilizada, a sobrevida é de 20 meses. Porém, as principais causas de morte são falha cardíaca congestiva secundária à cardiomiopatia hipertrófica; falha renal secundária à mudanças glomerulares causadas por diabetes mellitus ou excesso de GH; e déficits neurológicos induzidos por macroadenomas (Bailey e Page, 2007).

3.4 Carcinoma de Hipófise

Estes são mais raros comparados aos adenomas, mas já foram observados em cães e vacas. A parte endócrina é inativa, porém o carcinoma causa destruição da *pars distalis* e neuro-hipófise, levando ao pan-hipopituitarismo e diabetes insipidus. O tumor também invade o sistema nervoso central e estruturas adjacentes, causando hemorragias, necroses e anaplasias (Rosol e Meteun, 2016).

As metástases, apesar de raras (Rosol e Meteun, 2016), ocorrem intra e extracranianas, assim como em linfonodos regionais, fígado e baço (Brum, 2016).

O animal costuma apresentar sinais neurológicos, devido ao dano no sistema nervoso central causado pela neoplasia (Brum, 2016).

De acordo com Brum (2016), é possível realizar hipofisectomia transesfenoidal e radioterapia como opções tratamento, mas o prognóstico pode ser tanto reservado quanto ruim.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que o estudo dos tumores hipofisários é de grande importância para o médico veterinário devido aos seus sinais clínicos de grande incidência na rotina clínica endócrina. Ainda é necessário um avanço nas pesquisas de diagnósticos e tratamentos viáveis para essas neoplasias, tornando a investigação dessas patologias ainda mais significativo para o progresso científico.

REFERÊNCIAS

- BAILEY, Dennis B.; PAGE, Rodney L. Tumors of the Endocrine System. *In*: WITHROW S. J.; VAIL, D. M. Small animal clinical oncology, 4. ed. **Saunders Elsevier**, 2007.
- BRUM, Alexandre Martini. Neoplasias de Hipófise e Hipotálamo. *In*: DALECK, Carlos Roberto; DE NARDI, Rodrigo Barboza. Oncologia em Cães e Gatos, 2. ed. **Roca**, Rio de Janeiro, 2016.
- CASTILLO, V.; GIACOMINI, D.; PÁEZ-PEREDA, M.; STALLA, J.; LABEUR, M.; THEODOROPOULOU, M.; HOLSBOER, F.; GROSSMAN, A.B.; STALLA, G.K.; ARZT, E. Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. **Endocrinology**, v. 147, n. 9, p. 4438–4444, 2006. DOI: 10.1210/en.2006-0414
- CHAVES, R. O.; FERANTI, J. P. S.; COPAT, B.; RIPPLINGER, A.; FRANÇA, R. T.; KOMMERS, G. D.; FIGHERA, R. A.; MAZZANTI, A. Neoplasias encefálicas em 40 cães: aspectos clínico-epidemiológicos e patológicos. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 38, n. 4, p. 734-740, abril de 2018.
- GOSTELOW, R.; SCUDDER, C.; KEYTE, S.; FORCADA, Y.; FOWKES, R.C.; SCHMID, H.A.; CHURCH, D. B.; NIESSEN, S.J.M. Pasireotide long-acting release treatment for diabetic cats with underlying hypersomatotropism. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 31, n. 2, p. 355–364, fev. 2017. DOI: 10.1111/jvim.14662
- LOTTATI, Maya; BRUYETTE, David S. Outcomes of the addition of pasireotide to traditional adrenal-directed treatment for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism secondary to macroadenoma: 9 cases (2013–2015). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 252, n. 11, p. 1403–1408, jun. 2018.
- NORTH, Susan; BANKS, Tania. Small Animal Oncology. **Saunders Elsevier**, 2009.
- POLLEDO, L.; GRINWIS, G.C.M.; GRAHAM, P.; DUNNING, M.; BAIKER, K. Pathological findings in the pituitary glands of dogs and cats. **Vet. Pathol.**, v. 55, n. 6, p. 880-888, 2018. DOI: 10.1177/0300985818784162
- ROSOL, Thomas J.; METEUN, Donald J. Tumors of the Endocrine Glands. *In*: MEUTEN, Donald J. Tumors in Domestic Animals, 5. ed. **Wiley Blackwell**, Ames, 2017.
- SAEGER, W.; LÜDECKE, D. K.; BUCHFELDER, M.; FAHLBUSCH, R.; QUABBE, H. J.; PETERSENN, S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. **Eur J Endocrinol**, v. 156 n. 2, p. 203-16. DOI: 10.1530/eje.1.02326
- SANDERS, K.; GALAC, S.; MEIJ, B. P. Pituitary tumour types in dogs and cats. **Vet. J.**, v. 270, p. 105623, jan. 2021. DOI: 10.1016/j.tvjl.2021.105623
- SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine R. Endocrine tumours. *In*: DOBSON, Jane M.; LASCELLES, B. Duncan X. BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology, 3. ed. **British Small Animal Veterinary Association**, Gloucester, 2016.