U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO I ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO

Tumores Neuroendócrinos da Hipófise: Um novo olhar das suas características clínicas e patológicas segundo a nova classificação da Organização Mundial da Saúde

João Paulo de Sá e Silva

M

2023

Tumores Neuroendócrinos da Hipófise: Um novo olhar das suas características clínicas e patológicas segundo a nova classificação da Organização Mundial da Saúde

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

João Paulo de Sá e Silva

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Número de Estudante: 201803530

Endereço eletrónico: up201803530@icbas.up.pt

Orientador: Miguel João Mendonça Pinto

Assistente de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Endereço eletrónico: miguelpinto.neuropat@chporto.min-saude.pt

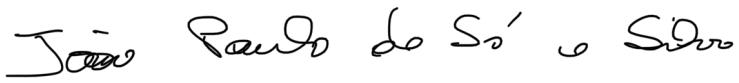
Coorientador: Ricardo Jorge Ferreira Taipa

Assistente Graduado de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

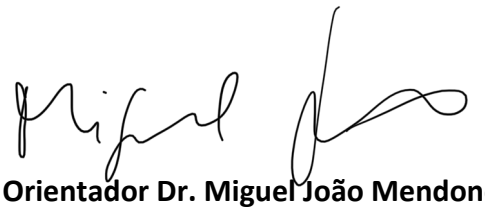
Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço eletrónico: rtaipa.neuropat@chporto.min-saude.pt

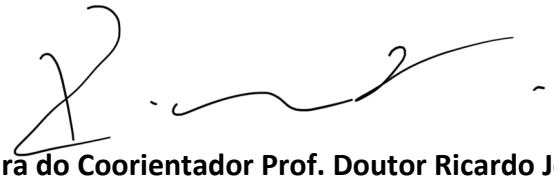
Porto, junho 2023



Assinatura do Estudante João Paulo de Sá e Silva



Assinatura do Orientador Dr. Miguel João Mendonça Pinto



Assinatura do Coorientador Prof. Doutor Ricardo Jorge Ferreira Taipa

Agradecimentos

Chegado o término deste percurso, quero agradecer desta forma às pessoas que confiaram em mim e me apoiaram durante este tempo.

Primeiramente gostava de agradecer ao meu orientador, Dr. Miguel Pinto, pela confiança, dedicação máxima, interpretação critica e disponibilidade para melhorar o meu conhecimento nesta área das Neurociências.

De seguida, queria agradecer ao meu coorientador, Professor Doutor Ricardo Taipa, pela sua disponibilidade e confiança durante este percurso.

Também gostava de agradecer à equipa técnica da Unidade de Neuropatologia pela realização da técnica de imunohistoquímica.

À minha família, o meu muito obrigado por me apoiarem desde o início na concretização de um sonho.

Aos meus amigos, com os quais partilhei estes longos anos quer dentro quer fora da Medicina.

Resumo

Introdução: Os tumores da glândula hipofisária e da região selar representam cerca de 15% dos tumores do sistema nervoso central, sendo os PitNETs a neoplasia mais comum. Estes tumores são benignos, mais frequentes no sexo feminino e com um pico de incidência entre os 30 e os 60 anos de idade. Até 2017, os adenomas eram classificados segundo a imunorreatividade às hormonas hipofisárias e/ou das elevações dos níveis séricos das mesmas. A Organização Mundial de Saúde, em 2017, introduziu a utilização dos fatores de transcrição hipofisários como complemento à imunohistoquímica das hormonas hipofisárias.

O presente trabalho apresenta como objetivos a caracterização demográfica, clínico-radiológica e anatomo-patológica dos casos de PitNETs submetidos a intervenção cirúrgica no Centro Hospital Universitário de Santo António, no período de 2005 a 2022; e a identificação dos adenomas *null cell* ou não secretores, sua caracterização histopatológica e reclassificação com recurso aos fatores de transcrição Pit-1, SF-1 e Tpit, segundo a nova classificação da Organização Mundial de Saúde.

Métodos: Estudo retrospetivo e descritivo dos casos de PitNETs submetidos a intervenção cirúrgica, no período de 2005 a 2022, para realizar a caracterização sociodemográfica, informação clínica, avaliação anátomo-patológica e imagiológica. Após a identificação dos casos de adenomas da hipófise *null cell*, foi realizada a revisão histopatológica à luz da classificação dos adenomas da hipófise da Organização Mundial de Saúde de 2017.

Resultados: No período de 2005 a 2022, foram identificados 249 casos de PitNETs que foram submetidos a intervenção cirúrgica, existindo uma ligeira maioria de indivíduos do sexo masculino (51,8%), com a média de idade ao diagnóstico de 52,16 anos. 14,9% (n=37) dos casos apresentaram recidiva tumoral. A maioria dos casos (58,2%) apresentou manifestações clínicas de compressão de estruturas nervosas e 71,9% dos casos apresentava alterações analíticas de disfunção endocrinológica. Radiologicamente, a maioria dos PitNETs são macroadenomas (68,3%). A reclassificação dos adenomas da hipófise hormono-negativos, à luz da classificação de 2017 da Organização Mundial de Saúde, com recurso aos fatores de transcrição hipofisários permitiu a identificação de 2 casos de adenomas *null cell*, correspondendo a 0,8% de todos os casos de adenomas estudados.

Conclusão: As características clínico-radiológicas, da nossa coorte, são similares às descritas nos diversos estudos. Para além disso, a utilização dos fatores de transcrição pituitários permitiu reconhecer que os adenomas previamente classificados como hormono-negativos podem ser categorizados em diferentes subtipos histológicos. Desta forma, suporta a noção que os tumores *null cell* são na verdade tumores raros.

Palavras-chave: Adenoma da hipófise, PitNET, Fator de transcrição hipofisário

Abstract

Introduction: Tumors of the pituitary gland and sellar region represent about 15% of central nervous system tumors and PitNETs are the most common tumor. These tumors are benign and more common in females, with a peak incidence between 30 and 60 years old. Until 2017, pituitary adenomas were classified according to immunoreactivity to pituitary hormones and/or elevations in their serum levels. In 2017, the World Health Organization introduced the use of pituitary transcription factors as a complement to the immunohistochemistry of pituitary hormones. With the present study we aim to characterize of the cases of PitNETS that were surgically resected at Centro Hospitalar Universitário de Santo Antonio, from 2005 to 2022, and identification of *null cell* or non-functioning adenomas, their histopathological characterization and then, procced to their reclassification using the transcription factors PIT1, SF-1 and TPIT, according to the new classification of the World Health Organization.

Methods: Retrospective and descriptive study of cases of PitNETs surgery resected, from 2005 to 2022, to carry out demographic characterization, clinical information, histopathology and imaging evaluation. After identifying the cases of *null cell* pituitary adenoma, a histopathological review was perfomed considering the 2017 World Health Organization classification.

Results: From 2005 to 2022, 249 cases of PitNETs were identified that underwent surgical intervention, with a slight majority of male cases (51,8%), with a mean age at diagnosis of 52,16 years. 14,9% (n=37) of the cases had tumor recurrence. Most cases (58,2%) presented clinical manifestation of compression of nervous structures and 71,9% of cases presented analytical alterations of endocrinological dysfunction. Radiologically, most PitNETs are macroadenomas (68,3%). The reclassification of hormone-negative adenomas using pituitary transcription factors, allowed the identification of 2 cases of *null cell* adenomas, corresponding to 0,8% of all cases of adenomas studied.

Conclusion: The clinical and radiological characteristics of our cohort are similar to those described in similar studies. Furthermore, the use of pituitary transcription factors allowed recognition that adenomas previously classified as hormone-negative can be categorized into different histological subtypes. In this way, it supports the notion that *null cell* tumors are indeed rare tumors.

Keywords: Pituitary adenoma, PitNET, Pituitary transcription factor

Lista de Abreviações

FT - Fatores de Transcrição

PitNETs - Tumores Neuroendócrinos Hipofisários

PIT1 - Fator de transcrição específico da hipófise 1

SF-1 - Fator esteroidogénio 1

TPIT - Fator de transcrição t-box

Índice

Agradecimentos i

Resumo ii

Abstract iii

Lista de Abreviações iv

Lista de Tabelas vi

Lista de Figuras vii

1. Introdução 1

2. Material e Métodos 4

2.1 Identificação de indivíduos e Colheita de dados 4

2.2 Revisão histopatológica e estudo imunohistoquímico 4

2.3 Análise estatística 5

2.4 Ética 5

3. Resultados 6

3.1 Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos casos de PitNETs entre 2005 e 2022 6

3.2 Caracterização histopatológica dos casos de PitNET entre 2005 e 2022 6

3.3 Revisão das características histopatológicas após reclassificação dos adenomas hormono-negativos 7

3.4 Comparação das características demográficas, clínicas e radiológicas entre os adenomas gonadotróficos e os gonadotróficos reclassificados 8

4. Discussão 9

5. Conclusão 13

Referências Bibliográficas 14

Anexos 23

Lista de Tabelas

Tabela I – Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos casos de PitNETs submetidos a excisão cirúrgica no período de 2005 a 2022 _____ 16

Tabela II – Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos subtipos histológicos de PitNETs de acordo com a classificação de 2004 da Organização Mundial da Saúde _____ 17

Tabela III – Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos casos de PitNETs reclassificados segundo a nova classificação da Organização Mundial de Saúde_____ 18

Tabela IV – Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos subtipos histológicos de PitNETs de acordo com a classificação de 2017 da Organização Mundial da Saúde _____ 19

Tabela V – Comparação das características demográfica e clinico-radiológicas dos casos de PitNETs entre os PiNETs gonadotrófico e os PitNETs reclassificados ao subtipo gonadotrófico segundo a nova classificação da Organização Mundial de Saúde_____ 20

Tabela Suplementar I – Caracterização demográfica e dos casos de macroadenoma e de microadenoma _____ 23

Tabela Suplementar II – Caracterização demográfica, clínica e radiológica dos adenomas da hipófise hormono-negativo e hormono-positivo _____ 24

Lista de Figuras

Figura 1 – Adenoma Gonadotrófico da Hipófise. A) Células cromofóbicas evidenciadas pela coloração de Hematoxicilina-Eosina (x40). B) Células tumorais com imunorreatividade fraca e focal da hormona FSH (x10). C) Células tumorais com imunorreatividade intermédia e heterogénea da hormona FSH (x10). _____ 21

Figura 2 – Utilização dos factores de transcrição pituitários nos adenomas hormono-negativos. Células tumorais coradas com hematoxilina-eosina (H&E), a imunorreatividade dos fatores de transcrição hipofisários PIT1, TPIT e SF-1 e respetiva classificação histológica. Todas as imagens têm uma ampliação de x40. _____ 22

1. Introdução

Os tumores da glândula hipofisária e da região selar representam cerca de 15% dos tumores do sistema nervoso central, sendo o adenoma da hipófise a neoplasia mais comum[1]. Os adenomas da hipófise são tumores neuroendócrinos benignos localizados no lobo anterior da hipófise, sendo atualmente definidos por tumores neuroendócrinos pituitários ou PitNETs. A sua classificação como PitNETs resulta do facto de pertencerem à família das neoplasias neuroendócrinas, bem como serem compostos por células secretoras de hormonas adenohipofisárias[2,3]. Em caso de malignização, definida pela presença de metástases, que ocorrem nomeadamente para os gânglios linfáticos cervicais, para o pulmão, fígado, osso e/ou disseminação para o líquido cefalorraquidiano, a sua terminologia será de carcinoma.

Os PitNETs são tumores raros que recentemente têm apresentado um aumento da sua incidência devido ao aumento do uso de técnicas de imagem e melhores modalidade de diagnóstico. A maioria dos casos são detetados de forma incidental nos exames de imagem ou na autópsia[2,4]. Os estudos epidemiológicos referem que os PitNETs com manifestações clínicas apresentam uma incidência anual entre os 3,9 e os 7,4 casos/1000.000 e uma prevalência entre os 76 e os 116 casos/100.000 habitantes, ou seja, 1 caso por 1.000 pessoas[2]. O pico de incidência ocorre entre os 30 e os 60 anos de idade[3] e a maioria dos casos de PitNETS (56%) necessita de tratamento cirúrgico[2]. Em alguns casos, a resseção cirúrgica pode ser subtotal, o que pressupõe a presença de resíduo tumoral e consequentemente uma maior probabilidade da necessidade de uma reabordagem cirúrgica, definida por recidiva tumoral. Neste sentido, a recidiva dependerá não só da extensão da sua resseção, mas também do tamanho do adenoma e da sua invasão, variando a sua taxa entre 0 e 40% durante períodos de *follow*-up com 5 ou mais anos de acompanhamento[2,5].

Tradicionalmente, a sua classificação clínica é baseada na secreção das hormonas hipofisárias (prolactina, hormona de crescimento, hormona adrenocorticotrófica, subunidades ou hormonas glicoproteicas gonadotróficas ou hormona tiro-estimulante) em neoplasias funcionantes ou não funcionantes, conforme a presença ou ausência de manifestações clínicas endocrinológicas específicas resultantes da atividade de cada hormona. A maioria dos adenomas não funcionantes clinicamente são achados incidentais, apesar de poder haver hipopituitarismo devido a compressão da haste hipofisária[2]. A maioria dos adenomas não funcionantes são do tipo gonadotrófico ou tumores *null cell*, correspondendo a cerca de 20 a 50% dos tumores pituitários. Destes, apenas 5 a 30% dos adenomas são *null cell*[5,6].

Os PitNETs podem ainda ser classificados radiologicamente em macro ou microadenomas, dependendo do tamanho que é observado nas técnicas de imagem, nomeadamente na

Ressonância Magnética que é a modalidade diagnóstica de eleição. Os microadenomas são os tumores com menos de 10 mm de diâmetro e encontram-se, normalmente, restritos à sela turca sem compressão significativa do tecido circundante. Por outro lado, os macroadenomas são tumores com mais de 10 mm de diâmetro e podem comprimir estruturas adjacentes, nomeadamente o quiasma óptico, a haste hipofisária ou invadir o seio cavernoso[4].

Do ponto de vista histopatológico, os adenomas da hipófise eram tradicionalmente classificados de acordo com a coloração citoplasmática das células tumorais com o corante hematoxilina-eosina, em adenomas de células acidófilas, basófilas ou cromofóbicas. Dada a subjetividade e inespecificidade desta classificação, foi implementada uma outra classificação que se baseia na imunorreatividade das hormonas hipofisárias, com ou sem correspondente clínico de elevação dos níveis séricos das hormonas hipofisárias. Na ausência de imunorreatividade na amostra para qualquer das hormonas pituitárias, os adenomas da hipófise eram classificados como *null cell* ou não secretores[7]. A Organização Mundial da Saúde classificava assim os adenomas da hipófise através da combinação das características histopatológicas, da imunorreatividade ao conteúdo hormonal das células tumorais por imunohistoquímica e da análise ultraestrutural das células tumorais. Contudo, atualmente, o recurso a esta última análise somente é realizado em raras situações.

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde substituiu a nomenclatura de adenomas da hipófise para tumores neuroendócrinos pituitários, bem como colocou o seu foco na introdução dos fatores de transcrição hipofisários como complemento diagnóstico aos métodos histopatológicos previamente referidos[8,9].

Os fatores de transcrição pituitários são considerados um marcador de diagnóstico visto que apresentam um papel na determinação da citodiferenciação, bem como na produção das hormonas hipofisárias pelas células da adenohipófise. Estes fatores determinam a diferenciação e a maturação das células neuroendócrinas da bolsa de Rathke em três principais linhagens celulares: a linhagem acidofílica (somato-lacto-tirotrófica), a linhagem gonadotrófica e a linhagem corticotrófica. Desta forma, os fatores de transcrição permitem identificar a linhagem celular dos adenomas, sem que haja expressão hormonal. O uso desta metodologia permite assim que seja possível uma classificação mais detalhada dos adenomas com imunorreatividade negativa (adenomas não secretores), visto que identifica a linhagem celular através da expressão do fator de transcrição, permitindo dessa forma a classificação do adenoma[1,6,7,10]. Os principais fatores de transcrição com interesse para o neuropatologista são o PIT-1 (fator de transcrição do homeodomínio da classe POU específico da hipófise) que tem um papel principal na diferenciação das células somatotróficas, lactotróficas e tirotróficas; o SF1 (fator esteroidogénio 1) que tem um papel na regulação da diferenciação das células gonadotróficas e o fator de transcrição TPIT

(membro da família T-box TBX19) que conduz à diferenciação das células corticotróficas através da linhagem de pro-opiomelanocortina[10]. Desta forma, baseados na classificação da Organização Mundial de Saúde de 2017, alguns estudos procederam à reclassificação de adenomas previamente considerados *null cell* em outros subtipos histológicos, sendo os subtipos gonadotrófico (80% dos adenomas não funcionantes) e corticotrófico (15-20% destes) os mais comuns [11,12].

Adicionalmente, ao contrário da prática neuropatológica tradicional, a nova classificação da Organização Mundial de Saúde reconhece que o diagnóstico dos adenomas, em particular dos adenomas gonadotróficos, pode ser estabelecido com base numa imunorreatividade fraca e focal para as respetivas hormonas[11]. Estes fatores têm condicionado uma redução da frequência de novos adenomas *null* cell na literatura mais recente.

O presente trabalho tem como objetivos a caracterização demográfica, clínica, anátomo-patológica e imagiológica dos casos de PitNETs submetidos a excisão cirúrgica no Centro Hospitalar Universitário de Santo António, no período de 2005 a 2022. Para além disso, pretende-se também a identificação dos adenomas previamente classificados como *null cell* ou não secretores, revisão das características histopatológicas e sua reclassificação, quando possível, baseada na revisão imunohistoquímica ou (quando necessário) com recurso aos fatores de transcrição PIT1, SF1 e TPIT. Posteriormente pretende-se proceder à comparação das características clínico-patológicas deste subgrupo com os restantes adenomas.

2. Material e Métodos

2.1 Identificação de indivíduos e Colheita de dados

Estudo retrospetivo e observacional realizado no Centro Hospitalar Universitário de Santo António, tendo sido incluídos os doentes submetidos a excisão de adenoma da hipófise no período compreendido entre 2005 e 2022. Os dados clínicos foram extraídos através do processo clínico de cada doente com recurso ao sistema informático SClinico®.

A revisão do processo clínico de cada doente permitiu a colheita de informação relacionada com dados epidemiológicos (sexo, idade ao diagnóstico, tempo de *follow-up* e recidiva tumoral), dados clínicos (nomeadamente manifestações clínicas de disfunção endocrinológica ou sugestivas de compressão de estruturas nervosas), resultados analíticos, estudos radiológicos (tamanho do tumor, invasão do seio cavernoso e compressão do quiasma óptico) e classificação histopatológica. Foram considerados recidivas tumorais, os casos submetidos a reintervenção cirúrgica devido a recrescimento do resíduo tumoral com ou sem manifestações clínicas de disfunção endocrinológica ou compressivas de estruturas nervosas.

2.2 Revisão histopatológica e estudo imunohistoquímico

Após a identificação dos adenomas da hipófise classificados como hormono-negativos, foi realizada uma revisão morfológica destes adenomas no microscópio óptico Leica DM 4000B, com base na nova classificação da Organização Mundial de Saúde, procedendo-se à sua reclassificação, quando possível, baseado no estudo imunohistoquímico previamente disponível. No caso de dúvida no diagnóstico histológico ou verificação da verdadeira ausência de marcação para qualquer marcador imunohistoquímico hormonal, estes casos foram submetidos a estudo imunohistoquímico adicional com recurso aos fatores de transcrição. Para este objetivo, foram apenas considerados os casos operados entre 2011 e 2022 dada a impossibilidade de reavaliação fidedigna dos estudos imunohistoquímicos anteriores a essa data e dada a perda de qualidade do material para novos estudos. O estudo imunohistoquímico adicional foi realizado no tecido previamente fixado em formol e incluído em blocos de parafina no equipamento *Dako OMNIS Automated IHQ and ISH solutions* (Agilent©), dirigido aos anticorpos PIT1 (anti-PIT1, clone sc393947, 1:100, Santa Cruz Biotechnology©), TPIT (anti-TBX19, clone CL6251, 1:500, SIGMA©) e SF1 (anti-SF1, mAb clone N1665, 1:100, Invitrogen©).

2.3 Análise estatística

Os dados obtidos da consulta do processo clínico dos doentes foram tratados estaticamente com recurso ao software IBM SPSS® statistics 29.

A análise descritiva da variável quantitativa foi descrita pela sua média e desvio-padrão, ao passo que as variáveis qualitativas através da contagem absoluta e percentagem.

Os testes estatísticos utilizados para analisar a correlação estatística entre as variáveis qualitativas foram os testes do qui-quadrado e teste de Fisher, e para as análises quantitativas o teste de Mann-Whitney, com um nível de significância de 5%.

2.4 Ética

O estudo e a revisão da informação clínica foram aprovados pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário de Santo António [2022.274(217-DEFI/234-CE)].

3. Resultados

3.1 Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos casos de PitNETs entre 2005 e 2022

No período de 2005 a 2022, foram identificadas 296 amostras de adenomas da hipófise submetidos a excisão cirúrgica, no Centro Hospitalar Universitário de Santo António, correspondentes a 249 indivíduos, com uma maioria de casos do sexo masculino (51,8%; n=129) (Tabela I). No que concerne à idade ao diagnóstico, a média de idades foi de 52 (± 14) anos, variando entre os 19 e os 81 anos. O tempo de *follow-up* dos indivíduos foi em média de 62 (± 54) meses, sendo que em 8 casos não houve *follow-up* disponível. Durante este período de *follow-up* foram observados 37 (14,9%) casos que necessitaram de reintervenção cirúrgica por recidiva tumoral, sendo a maioria dos casos ocorridos nos primeiros 5 anos. As recidivas ocorreram mais no sexo feminino do que no sexo masculino (21 vs 16, p=0.288), não sendo esta diferença estatisticamente significativa.

A maioria dos adenomas analisados (68,3%; n=170) foram classificados como macroadenomas, sendo que 32,1% (n=80) apresentavam invasão do seio cavernoso e 36,9% (n=92) compressão do quiasma óptico. Os microadenomas apresentavam manifestações clínicas de disfunção endocrinológica em 84,6% dos casos (n=33) e alterações analíticas de disfunção endocrinológica em 89,7% (n=35), mas apenas 20,5% (n=8) dos casos apresentavam manifestações clínicas de compressão de estruturas nervosas (Tabela Suplementar I). Quanto aos macroadenomas, verificou-se que 31,2% (n=53) apresentaram manifestações clínicas de disfunção endocrinológica, 68,8% (n=117) alterações analíticas de disfunção endocrinológica e compressão de estruturas adjacentes em 71,2% (n=121) dos casos. As alterações endocrinológicas (clínicas ou laboratoriais) foram mais prevalentes nos microadenomas ($p<0.001$ e $p=0.004$, respetivamente) e os sintomas compressivos mais frequentes em macroadenomas ($p<0.001$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na idade ao diagnóstico ou na frequência de recidivas entre macro e microadenomas.

3.2 Caracterização histopatológica dos casos de PitNET entre 2005 e 2022

Relativamente ao diagnóstico histológico dos adenomas, observou-se que a maioria (71,5%; n=178) dos adenomas da hipófise correspondiam a adenomas da hipófise hormono-positivos (Tabela II, Figura 1). Contudo, na análise de subtipos histológicos, o grupo mais frequente, de acordo com a classificação estabelecida à data do diagnóstico, foi o hormono-negativo (28,5%; n=71), seguido pelo somatotrófico (26,1%; n=65), pelo corticotrófico (19,3%; n=48), pelo gonadotrófico (17,3%; n=43), pelo lactotrófico (6,4%; n=16) e, por fim, pelos adenomas plurihormonais (1,6%; n=4). O

subtipo histológico com menor prevalência foi o tirotrófico (0,8%; n=2). O sexo mais frequente em todos os subtipos histológicos foi o sexo masculino, exceto nos adenomas corticotrófico (27,1%; n=13) e somatotrófico (41,5%; n=27). Os casos classificados como hormono-negativos (21,1%; n=15) foram os que apresentaram maior recidiva, seguidos pelos corticotróficos (16,7%; n=8), pelos somatotróficos (12,3%; n=8) e pelos gonadotróficos (11,6%; n=5).

As manifestações clínicas de disfunção endocrinológica foram mais frequentes nos adenomas corticotrófico (56,8%; n= 25) e somatotrófico (82,8%; n=53) e, na globalidade, foram significativamente mais comuns nos adenomas hormono-positivos do que nos adenomas hormono-negativos (54,8% vs 10,0%, p<0.001), assim como as alterações analíticas de disfunção endocrinológicas (81,2% vs 66,2%, p=0.003) (Tabela Suplementar II). As manifestações clínicas de compressão de estruturas nervosas foram mais comuns nos adenomas hormono-negativos (82,9%, n=58) e gonadotróficos (76,2%, n=32), não tendo sido encontradas nos adenomas tirotróficos.

3.3 Revisão das características histopatológicas após reclassificação dos adenomas hormono-negativos

Dos 71 tumores considerados hormono-negativos na antiga classificação, 44 foram elegíveis para uma re-análise histopatológica, de acordo com o horizonte temporal definido para este objetivo, à luz da classificação de 2017 da Organização Mundial da Saúde. Com base no estudo imunohistoquímico pré-existente, esta revisão permitiu a reclassificação de 38 (84,4%) casos (Tabela III), sendo o subtipo histológico mais frequente o gonadotrófico (75%; n=33), seguido pelos corticotróficos (6,8%; n=3) e pelos plurihormonais (4,5%; n=2). A maioria dos casos reclassificados basearam-se numa imunorreatividade hormonal, que apesar de tecnicamente consistente e suficiente para o diagnóstico à luz da nova classificação, era frequentemente de intensidade fraca a intermédia e expressão focal (Figura 1). Nos restantes 6 casos (13,6%) foi necessário recorrer aos fatores de transcrição hipofisários para a sua reclassificação.

A reclassificação dos 6 adenomas da hipófise com base nos fatores de transcrição hipofisários (Figura 2) permitiu identificar apenas 2 adenomas *null cell* que cumpriram os critérios de diagnóstico da classificação de 2017 da Organização Mundial da Saúde, correspondendo a 0,8% da totalidade dos casos de PitNETs. Os restantes quatro adenomas foram reclassificados em 2 casos gonadotróficos e 2 casos PIT1 positivos. Observou-se assim um aumento do número total de casos nos subtipos histológicos gonadotrófico (43 para 78), corticotrófico (48 para 51) e plurihormonal (4 para 8) (Tabela IV). No entanto, não se observaram diferenças nas características demográficas e

clinico-radiológicas dos PitNETs com a reclassificação segundo a classificação de 2017 da Organização Mundial da Saúde.

Quanto aos dois adenomas verdadeiramente *null cell* identificados, estes eram do sexo masculino, com uma média de idade à apresentação de 63 anos, sendo superior à média dos restantes subtipos, e não apresentaram recidiva tumoral. Ambos os casos apresentaram-se com manifestações clínicas de compressão de estruturas encefálicas, nomeadamente cefaleias, e com hipoprolactinemia no estudo analítico. No estudo de imagem, os casos foram classificados como macroadenomas com invasão do seio cavernoso.

3.4 Comparação das características demográficas, clínicas e radiológicas entre os adenomas gonadotróficos e os gonadotróficos reclassificados

Sendo o subtipo gonadotrófico o mais significativamente alterado pela reclassificação, foi estabelecida uma comparação da composição deste subtipo antes e após a reclassificação (Tabela V). Contudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas diferentes variáveis entre os adenomas gonadotróficos previamente diagnosticados e os gonadotróficos reclassificados, nomeadamente na idade (57 vs 60), recidiva (5 vs 7), manifestações clínicas endocrinológicas (8 vs 5), manifestações compressivas (32 vs 26) ou invasão do seio cavernoso (18 vs 13).

4. Discussão

Os PitNETs correspondem a uma das neoplasias intracranianas mais comuns a seguir ao glioblastoma e ao meningioma[13]. Esta neoplasia apresenta um comportamento biológico amplamente variável e diverso com um impacto bastante variado na saúde dos doentes, sendo por esse motivo complexo prever a sua história natural sem recurso a estudos laboratoriais, radiológicos e patológicos[5]. Desta forma, o nosso estudo pretende conhecer as características clínicas, neurorradiológicas e anátomo-patológicas dos doentes submetidos a resseção cirúrgica com o diagnóstico de PitNET.

Alguns estudos analisaram as características demográficas em diferentes regiões do globo. No que diz respeito ao sexo, na generalidade, o diagnóstico de adenoma é mais frequente no sexo feminino[13–15], porém o nosso estudo observou o sexo masculino como o mais frequente, muito embora por uma diferença marginal. Esta observação pode ser explicada pelo facto da nossa amostra ser composta exclusivamente por uma coorte pós-cirúrgica. No que concerne à idade de diagnóstico, os resultados obtidos no nosso estudo foram similares ao que se observa na literatura[13,14,16], cerca dos 50 anos de idade.

A recidiva dos PitNETs é definida pelo crescimento do remanescente tumoral ou a presença de remanescente tumoral após a cirurgia com a necessidade de reintervenção cirúrgica ou tratamento alternativo com radioterapia[13]. A necessidade de reintervenção cirúrgica, no nosso estudo, foi de 15% e o tempo de *follow-up* foi variável ao longo do período em estudo desde indivíduos sem seguimento até 204 meses de *follow-up*. Na literatura, a frequência da recidiva foi diferente conforme o tempo de *follow-up*. Num estudo com um *follow-up* de 5 anos, as recidivas ocorreram em até 12% nos casos de resseção cirúrgica total e até 46% se ressecção cirúrgica subtotal[17]. No caso do estudo de Jimenez-Canizales e seus colaboradores[13], num período de *follow-up* de 12 meses, a necessidade de reintervenção cirúrgica foi de 27,86%. No estudo de Liu e seus colaboradores[14], a recidiva foi mais baixa, apresentando uma taxa de recidiva de 9,2% durante os 6 meses de *follow-up*. A nossa taxa de recidiva pode ser comparativamente mais baixa sobretudo pela perda de *follow-up* em alguns casos e decisão de tratamento não cirúrgico em alguns indivíduos (nomeadamente utilização de radioterapia). Na literatura, há estudos que evidenciam uma correlação entre a recidiva e o índice Ki-67, nomeadamente aumento da recidiva quando o índice Ki-67 se encontra entre 1.3% e os 10% e aumento do risco de comportamento maligno quando o índice ultrapassa os 10%[18–20]. Seria, nesse sentido, clinicamente relevante analisar o índice Ki-67 dos nossos casos de PitNETs, algo que só se encontrava pontualmente disponível, para avaliar uma relação direta com a recorrência do tumor.

Os PitNETs podem ser identificados através da presença de manifestações clínicas ou de forma incidental, através da realização de exames de imagem. Estes adenomas manifestam-se por se tornarem funcionais ou se tornam grandes o suficiente para se estenderem além da sela turca, para a região suprasselar ou parasselar, comprimindo estruturas adjacentes[21]. O nosso estudo, composto por uma coorte pós-cirúrgica, observou que a maioria dos PitNETs estudados apresentaram-se com manifestações clínicas de compressão de estruturas nervosas, o que constitui justamente uma indicação cirúrgica, e com alterações analíticas de disfunção endocrinológica, enquadráveis sobretudo na disfunção analítica explicada por compressão tumoral da haste hipofisária. Contudo, na literatura, as manifestações clínicas ao diagnóstico foram diferentes conforme os estudos. No caso do estudo de Graffeo e seus colaboradores[15], as manifestações clínicas de disfunção endocrinológica foram as mais comuns, mas noutros, como os estudos de Liu e seus colaboradores[14] e de Jimenez-Canizales e seus colaboradores[13], as manifestações clínicas de compressão de estruturas nervosas foram as mais frequentes. A diferença encontrada entre os diferentes estudos resulta essencialmente dos diferentes tipos de amostra recrutada. No caso dos estudos com coortes pós-cirúrgicas[13,14], as manifestações clínicas de compressão de estruturas nervosas são mais frequentes como foi observado no nosso estudo. De entre as diversas manifestações clínicas de compressão de estruturas nervosas, as cefaleias e as alterações no campo da visão são as principais a serem mencionadas como apresentação inicial. No caso do estudo de Graffeo e seus colaboradores[15], os casos de adenomas da hipófise analisados foram submetidos a diversos tipos de abordagens terapêutica, nomeadamente terapêutica médica conservadora, sendo a hiperprolactinemia a manifestação clínica de disfunção endocrinológica a mais comum. Nos PitNETs não funcionantes, geralmente associados a tumores de maiores dimensões, é comum a existência de hipopituitarismo devido à compressão da haste hipofisária, da hipófise anterior ou envolvimento do hipotálamo[12]. A compressão da haste hipofisária afeta o sistema portal hipofisário, resultando na alteração da função da hipófise[22] e originando dessa forma alterações analíticas.

No que diz respeito à componente radiológica, os adenomas da hipófise podem ser identificados com recurso a estudos de imagem de forma incidental. A ressonância magnética é amplamente utilizada desde o final da década de 80 e início da década de 90, o que permitiu aumentar a sensibilidade diagnóstica[5,23] e caracterizar os adenomas de acordo com o seu tamanho e características de agressividade radiológica[21]. A maioria dos casos de PitNETs observados no nosso estudo são macroadenomas, algo que é também reportado pelo estudo realizado por Jimenez-Canizales e seus colaboradores[13]. No entanto, no estudo de Graffeo e seus colaboradores[15], a maioria dos PitNETs são microadenomas, diferença esta que pode ser justificada pela heterogeneidade das coortes, como mencionado previamente. Neste último estudo, a

apresentação clínica ocorreu através de manifestações clínicas de disfunção endocrinológica (nomeadamente hiperprolactinemia) e o tratamento inicial mais utlizado foi o tratamento médico (37%) em comparação com o tratamento cirúrgico (27%). No entanto, no caso do estudo em que a maioria dos casos eram macroadenomas, as manifestações clínicas de compressão de estruturas nervosas foram as mais comuns. O nosso estudo verificou também esta associação entre microadenomas e a presença de manifestações clínicas endocrinológicas, assim como entre macroadenoma e compressão de estruturas nervosas adjacentes.

A classificação dos PitNETs pode ser feita conforme haja ou não sintomas sistémicos devido à secreção excessiva de hormonas da hipófise, respetivamente, em adenomas da hipófise hormono-positivos ou hormono-negativos[24]. No nosso estudo, a análise dos diferentes tipos histológicos permitiu revelar alguns aspetos sociodemográficos particulares. Nos casos de adenomas hormono-positivos, o sexo mais frequente é o sexo feminino, associados a manifestações clínicas de disfunção endocrinológica e a maioria são macroadenomas sem compressão do quiasma óptico. Por outro lado, os casos de adenomas hormono-negativos são mais frequentes no sexo masculino e a totalidade dos casos são macroadenomas com compressão do quiasma óptico e associados a manifestações clínicas de compressão de estruturas nervosas. Estas observações corroboram as conclusões que se encontram esplanadas no estudo de Qin e seus colaboradores[24].

Em termos histopatológicos, a Organização Mundial de Saúde, em 2017, apresentou uma nova classificação dos PitNETs baseada na diferenciação da linhagem celular do tumor. Esta abordagem permite uma melhor clarificação da linhagem das células tumorais através da combinação da expressão das hormonas hipofisárias com os fatores de transcrição, nomeadamente para o subtipo de adenoma da hipófise não funcionante. Com a implementação desta alteração na caracterização histopatológica, esperava-se uma contração da frequência do subtipo histológico *null cell* ou adenoma hormono-negativo[1]. Alguns estudos que realizaram a reclassificação dos adenomas da hipófise nas suas coortes verificaram, de facto, uma redução da frequência dos verdadeiros adenomas *null cell* como estaria previsto[1]. A reclassificação dos adenomas da nossa coorte seguiu também essa tendência, com uma diminuição significativa da frequência de 28,5% para 0,8% dos casos de adenomas *null cell*. Para além disso, a reclassificação demonstrou um aumento do número de casos de adenomas gonadotróficos e de corticotróficos previamente considerados hormono-negativos. As características dos adenomas gonadotróficos da hipófise inicialmente identificados e dos adenomas gonadotróficos reclassificados são similares entre estes grupos, suportando assim a noção de que estes tumores constituem um grupo homogéneo e, muito embora difiram na intensidade e focalidade da expressão imunohistoquímica das hormonas gonadotróficas, não se distinguem clínica, laboratorial ou radiologicamente. No estudo de Chatrath e seus

colaboradores[11] também se observou uma diminuição de 30% para 10% dos casos de adenomas da hipófise *null cell* com a implementação da nova classificação. Associada a esta diminuição, a maioria dos adenomas reclassificados são gonadotróficos, seguidos dos corticotróficos, como também observado na nossa coorte. No estudo de Liu e colaboradores[14], em que os casos de PitNETs foram classificados *a priori* segundo as diretrizes da classificação da Organização Mundial de Saúde de 2017 observaram que apenas 6% dos casos são verdadeiros *null cell*. Alguns dos estudos mais antigos sugerem um comportamento biológico mais agressivo dos tumores *null-cell*, algo que é também reportado, ainda que não estatisticamente significativo, nos estudos de reclassificação mais recentes. Apesar do número reduzido, no nosso estudo, os casos de adenomas *null-cell* não apresentaram recidivas apesar de um tempo de *follow-up* similar aos restantes subtipos, distinguindo-se apenas pela idade mais avançada à data do diagnóstico.

O presente estudo apresenta algumas limitações metodológicas, essencialmente por ser um estudo de natureza retrospetiva, a ausência de acesso a informação clínica completa e registos sistematizados dos doentes, assim como a amostra ser composta por uma coorte exclusivamente pós-cirúrgica. Por último, a reanálise dos casos de adenomas hormono-negativos baseou-se na interpretação de lâminas histológicas pré-existentes no laboratório, provenientes de tecidos sujeitos a processamentos e técnicas de estudos que variaram durante os anos.

A resseção cirúrgica dos PitNETs nem sempre é total, como evidenciado no nosso estudo, havendo algumas situações de crescimento do resíduo tumoral. Por isso, é importante compreender o comportamento biológico de cada tumor com o intuito de prever a sua agressividade. Desta forma, a análise do índice Ki-67 correlacionada com a invasão das estruturas adjacentes na ressonância magnética, bem como a avaliação de possíveis biomarcadores (reguladores do ciclo celular, ESM-1, neuroimunologia) associados a progressão tumoral, permitiria a identificação precoce de PitNETs com probabilidade alta de recidivar e, dessa forma, possibilitar a otimização do programa de *follow-up* destes indivíduos. Para melhor compreensão destes tumores no futuro, seria igualmente atrativo complementar o estudo com a utilização dos fatores de transcrição pituitários em todos os adenomas hormono-negativos encontrados, assim como a sua reanálise através de novo estudo imunohistoquímico hormonal.

Portanto, a utilização dos fatores de transcrição pode permitir o diagnóstico de um maior número de adenomas de forma complementar ao processo diagnóstico, o que previsivelmente permitirá o aumento do reconhecimento de tumores gonadotróficos e corticotróficos previamente não identificados.

5. Conclusão

A pertinência do nosso estudo assenta no fato de permitir caracterizar uma grande coorte de indivíduos que foram submetidos a intervenção cirúrgica com diagnóstico de PitNETs na nossa população. A descrição das características clinico-radiológicas permitiu identificar uma similaridade entre a nossa população e os restantes estudos da literatura. Para além disso, a classificação da Organização Mundial de Saúde de 2017 permitiu olhar para os PitNETs de forma diferente, com recurso aos fatores de transcrição hipofisários e a compreensão das características histopatológicas dos diversos subtipos de adenomas da hipófise. Desta forma, conseguimos perceber que com a implementação desta abordagem, a frequência dos verdadeiros casos de adenomas *null cell* é ínfima.

Referências Bibliográficas

1. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. Vol. 28, Endocrine Pathology. Humana Press Inc.; 2017. p. 228–43.
2. Asa SL, Mete O, Cusimano MD, McCutcheon IE, Perry A, Yamada S, et al. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification. Vol. 34, Modern Pathology. Springer Nature; 2021. p. 1634–50.
3. Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. Vol. 24, Endocrine Practice. American Association of Clinical Endocrinologists; 2018. p. 473–88.
4. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. Vol. 117, Journal of Neuro-Oncology. Kluwer Academic Publishers; 2014. p. 379–94.
5. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, Bertherat J, Syro L V., Raverot G, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. Vol. 43, Endocrine reviews. NLM (Medline); 2022. p. 1003–37.
6. Torregrosa-Quesada ME, García-Martínez A, Sánchez-Barbie A, et al. The silent variants of pituitary tumors: demographic, radiological and molecular characteristics. J Endocrinol Invest. 2021 Aug 1;44(8):1637–48.
7. Kobalka PJ, Huntoon K, Becker AP. Neuropathology of Pituitary Adenomas and Sellar Lesions. Vol. 88, Neurosurgery. Oxford University Press; 2021. p. 900–18.
8. Mete O, Asa SL. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the Importance of Routine Analysis of Pituitary Transcription Factors. 2022; Available from: https://doi.org/10.1007/s12022-020-09646-x
9. Silva-Ortega S, García-Martinez A, Niveiro de Jaime M, et al. Proposal of a clinically relevant working classification of pituitary neuroendocrine tumors based on pituitary transcription factors. Hum Pathol. 2021 Apr 1;110:20–30.
10. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. Vol. 134, Acta Neuropathologica. Springer Verlag; 2017. p. 521–35.
11. Chatrath A, Kosyakovsky J, Patel P, et al. Impact of histopathological classification of non-functioning adenomas on long term outcomes: comparison of the 2004 and 2017 WHO classifications. Pituitary. 2022 Dec 1;25(6):988–96.
12. Yavropoulou MP, Tsoli M, Barkas K, et al. The natural history and treatment of non-functioning pituitary adenomas (non-functioning PitNETs). Endocr Relat Cancer [Internet]. 2020;27(10):R375–90. Available from: https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/27/10/ERC-20-0136.xml
13. Jimenez-Canizales CE, Rojas W, Alonso D, et al. Clinical presentation and recurrence of pituitary neuroendocrine tumors: results from a single referral center in Colombia. J Endocrinol Invest. 2023;
14. Liu J, He Y, Zhang X, et al. Clinicopathological analysis of 250 cases of pituitary adenoma under the new WHO classification. Oncol Lett. 2020;19(3):1890–8.
15. Graffeo CS, Yagnik KJ, Carlstrom LP, et al. Pituitary Adenoma Incidence, Management Trends, and Long-term Outcomes: A 30-Year Population-Based Analysis. Mayo Clin Proc. 2022 Jun;
16. Das B, Batool S, Khoja A, et al. Presentation, Management, and Outcomes of Nonfunctioning Pituitary Adenomas: An Experience from a Developing Country. Cureus. 2019 Sep 25;
17. Chen Y, Wang C De, Su ZP, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. Vol. 96, Neuroendocrinology. 2012. p. 333–42.
18. AlMalki MH, Ahmad MM, Brema I, et al. Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review. Vol. 13, Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. SAGE Publications Ltd; 2020.
19. Drummond J, Ribeiro-Oliveira AJr, Soares B. Non-Functioning Pituitary Adenomas. Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. South Dartmouth : MDText.com, Inc.; 2022.
20. Ramírez C, Cheng S, Vargas G, et al. Expression of Ki-67, PTTG1, FGFR4, and SSTR 2, 3, and 5 in nonfunctioning pituitary adenomas: A high throughput tma, immunohistochemical study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012 May;97(5):1745–51.

21. Mahajan A, Bronen RA, Mian AY, et al. Diagnosis and Management of pituitary disease with focus on the role of Magnetic Resonance Imaging. Vol. 68, Endocrine. Springer; 2020. p. 489–501.
22. Zhang H, Zhang S, Shang M, et al. Pituitary stalk changes on magnetic resonance imaging following pituitary adenoma resection using a transsphenoidal approach. Front Neurol [Internet]. 2023;14. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2023.1049577
23. Anwar SSM, Hilal K, Khan A, Ahmad A. Magnetic resonance imaging grading of pituitary macroadenoma – SIPAP classification revisited. Eur J Radiol Open. 2023 Jan 1;10.
24. Qin J, Li K, Wang X, Bao Y. A comparative study of functioning and non-functioning pituitary adenomas. Medicine. 2021 Apr 9;100(14):e25306.
25. Delgado-López PD, Pi-Barrio J, Dueñas-Polo MT, et al. Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options. Vol. 20, Clinical and Translational Oncology. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2018. p. 1233–45.

Tabela I – Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos casos de PitNETs submetidos a excisão cirúrgica no período de 2005 a 2022

Número de casos		249
Idade ao Diagnostico (anos ± DP)		52 ± 14
Dados demográficos	**Masculino**	129 (51,8%)
Tempo de Follow-up (meses ± DP)		62 ± 54
	Até 6 meses	18 (7,2%)
	Até 1 ano	48 (19,3%)
	Até 5 anos	142 (57,0%)
	Até 10 anos	196 (78,7%)
	Sem follow-up	8 (3,2%)
Recidiva	**Sim**	37 (14,9%)
	Até 6 meses	3 (8,1%)
	Até 1 ano	12 (32,4%)
	Até 5 anos	30 (81,0%)
	Até10 anos	34 (91,8%)
Manifestacoes Clinicas de Disfunção Endocrinológica	**Sim**	99 (39,8%)
Manifestacoes Clinicas de Compressão de Estruturas Nervosas	**Sim**	145 (58,2%)
Alteracoes Analiticas Disfunção Endocrinológica	**Sim**	179 (71,9%)
Tamanho do Adenoma	**Macroadenoma**	170 (68,3%)
	Microadenoma	39 (15,7%)
Invasão do Seio Cavernoso	**Sim**	80 (32,1%)
Compressão do Quiasma Óptico	**Sim**	92 (36,69%)

Tabela II – Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos subtipos histológicos de PitNETs de acordo com a classificação de 2004 da Organização Mundial da Saúde

		Adenoma Hipófise Hormono-negativo	Gonadotrófico	Corticotrófico	Somatotrófico	Lactotrófico	Tirotrófico	Plurihormonal
Número de casos (%)		71 (28,5%)	43 (17,3%)	48 (19,3%)	65 (26,1%)	16 (6,4%)	2 (0,8%)	4 (1,6%)
Idade ao Diagnostico (anos ± DP)		59 ± 12	57 ± 15	49 ± 14	47 ± 12	44 ± 15	38 ± 27	45 ± 16
Dados demográficos	Masculino	46 (64,8%)	28 (65,1%)	13 (27,1%)	27 (41,5%)	10 (62,5%)	1 (50,0%)	4 (100%)
Tempo de Follow-up (meses ± DP)		65 ± 49	50 ± 55	60 ± 51	64 ± 56	86 ± 68	73 ± 91	6 ± 11
Recidiva	Sim	15 (21,1%)	5 (11,6%)	8 (16,7%)	8 (12,3%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Manifestacoes Clinicas de Disfunção Endocrinológica	Sim	7 (10,0%)	8 (19,0%)	25 (56,8%)	53 (82,8%)	5 (41,7%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)
Manifestacoes Clinicas de Compressão de Estruturas Nervosas	Sim	58 (82,9%)	32 (76,2%)	16 (36,4%)	30 (46,9%)	7 (58,3%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)
Alteracoes Analiticas Disfunção Endocrinológica	Sim	45 (66,2%)	23 (62,2%)	35 (76,1%)	56 (91,8%)	15 (100%)	2 (100%)	3 (75,0%)
Tamanho do Adenoma	Macroadenoma	63 (100%)	30 (93,8%)	19 (52,8%)	43 (71,7%)	12 (92,3%)	0 (0,0%)	3 (100%)
	Microadenoma	0 (0%)	2 (6,3%)	17 (47,2%)	17 (28,3%)	1 (7,7%)	1 (100%)	0 (0,0%)
Invasão do Seio Cavernoso	Sim	28 (44,4%)	18 (47,4%)	7 (18,9%)	21 (33,9%)	5 (38,5%)	0 (0,0%)	1 (25%)
Compressão do Quiasma Óptico	Sim	41 (65,1%)	23 (60,5%)	8 (21,6%)	15 (24,2%)	5 (38,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tabela III – Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos casos de PitNETs reclassificados segundo a nova classificação da Organização Mundial de Saúde

		Gonadotrófico	Corticotrófico	Plurihormonal	Sem reclassificação
Número de casos (%)		33 (75%)	3 (6,8%)	2 (4,5%)	6 (13,6%)
Idade ao Diagnostico (anos ± DP)		59 ± 11	48 ± 2	52 ± 19	58 ± 14
Dados demográficos	**Masculino**	24 (72,7%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	6 (100%)
Tempo de Follow-up (meses ± DP)		53 ± 32	28 ± 24	19 ± 1	58 ± 37
Recidiva	**Sim**	7 (21,2%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Manifestacoes Clinicas de Disfunção Endocrinológica	**Sim**	5 (15,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Manifestacoes Clinicas de Compressão de Estruturas Nervosas	**Sim**	25 (75,8%)	3 (100%)	2 (100%)	4 (66,7%)
Alteracoes Analiticas Disfunção Endocrinológica	**Sim**	23 (71,9%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	5 (83,3%)
Tamanho do Adenoma	**Macroadenoma**	32 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	6 (100%)
	Microadenoma	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Invasão do Seio Cavernoso	**Sim**	11 (34,4%)	2 (66,7%)	1 (50,0%)	5 (83,3%)
Compressão do Quiasma Óptico	**Sim**	16(50,0%)	3 (100%)	1 (50,0%)	3 (50,0%)

Tabela IV – Caracterização demográfica e clinico-radiológica dos subtipos histológicos de PitNETs de acordo com a classificação de 2017 da Organização Mundial da Saúde

		Null Cell	Gonadotrófico	Corticotrófico	Somatotrófico	Lactotrófico	Tirotrófico	Plurihormonal
Número de casos (%)		2 (0,8%)	78 (31,3%)	51 (20,5%)	65 (26,1%)	16 (6,4%)	2 (0,8%)	8 (3,1%)
Idade ao Diagnostico (anos ± DP)		63 ± 7	58 ± 13	49 ± 14	47 ± 12	44 ± 15	38 ± 27	46 ± 14
Dados demográficos	**Masculino**	2 (100%)	54 (69,2%)	13 (25,5%)	27 (41,5%)	10 (62,5%)	1 (50%)	7 (87,5%)
Tempo de Follow-up (meses ± DP)		72 ± 54	51 ± 46	58 ± 50	64 ± 56	86 ± 68	73 ± 91	27 ± 33
Recidiva	**Sim**	0 (0%)	12 (15,4%)	9 (17,6%)	8 (12,3%)	1 (6,3%)	0 (0%)	0 (0,0%)
Manifestacoes Clinicas de Disfunção Endocrinológica	**Sim**	0 (0%)	13 (16,9%)	25 (53,2%)	53 (82,8%)	5 (41,7%)	0 (0%)	1 (12,5%)
Manifestacoes Clinicas de Compressão de Estruturas Nervosas	**Sim**	2 (100%)	58 (75,3%)	19 (40,4%)	30 (46,9%)	7 (58,3%)	0 (0%)	5 (62,5%)
Alteracoes Analiticas Disfunção Endocrinológica	**Sim**	2 (100%)	47 (66,2%)	36 (73,5%)	56 (91,8%)	15 (100%)	2 (100%)	5 (62,5%)
Tamanho do Adenoma	**Macroadenoma**	2 (100%)	64 (97%)	22 (56,4%)	43 (71,7%)	12 (92,3%)	0 (0%)	7 (100%)
	Microadenoma	0 (0%)	2 (3%)	17 (43,6%)	17 (28,3%)	1 (7,7%)	1 (100%)	0 (0%)
Invasão do Seio Cavernoso	**Sim**	2 (100%)	31 (43,1%)	9 (22,5%)	21 (33,9%)	5 (38,5%)	0 (0%)	3 (37,5%)
Compressão do Quiasma Óptico	**Sim**	1 (50%)	40 (55,6%)	11 (27,5%)	15 (24,2%)	5 (38,5%)	0 (0%)	2 (25%)

Tabela V – Comparação das características demográfica e clinico-radiológicas dos casos de PitNETs entre os PiNETs gonadotrófico e os PitNETs reclassificados ao subtipo gonadotrófico segundo a nova classificação da Organização Mundial de Saúde

		Gonadotrófico	Gonadotróficos Reclassificados	p
Número de casos (%)		43 (17,3%)	35 (14,1%)	
Idade ao Diagnostico (anos ± DP)		57 ± 15	60 ± 11	0.929
Dados demográficos	**Masculino**	28 (65,1%)	26 (74,3%)	0,62
Tempo de Follow-up (meses ± DP)		50 ± 55	52 ± 32	0.223
Recidiva	**Sim**	5 (11,6%)	7 (20%)	0.193
Manifestacoes Clinicas de Disfunção Endocrinológica	**Sim**	8 (19,0%)	5 (14,3%)	0.866
Manifestacoes Clinicas de Compressão de Estruturas Nervosas	**Sim**	32 (76,2%)	26 (74,3%)	1.000
Alteracoes Analiticas Disfunção Endocrinológica	**Sim**	23 (62,2%)	24 (70,6%)	0.412
Tamanho do Adenoma	**Macroadenoma**	30 (93,8%)	34 (100%)	-
	Microadenoma	2 (6,3%)	0 (0%)	
Invasão do Seio Cavernoso	**Sim**	18 (47,4%)	13 (38,2%)	0.191
Compressão do Quiasma Óptico	**Sim**	23 (60,5%)	17 (50%)	0.294

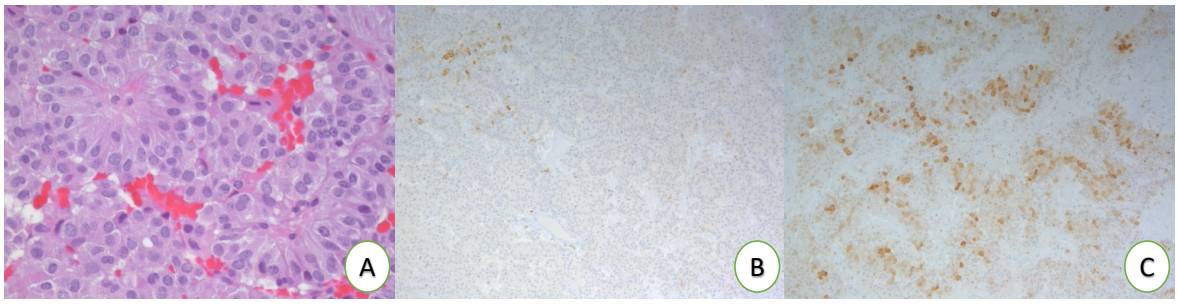


Figura 1 – Adenoma Gonadotrófico da Hipófise. A) Células cromofóbicas evidenciadas pela coloração de Hematoxicilina-Eosina (x40). B) Células tumorais com imunorreatividade fraca e focal da hormona FSH (x10). C) Células tumorais com imunorreatividade intermédia e heterogénea da hormona FSH (x10).

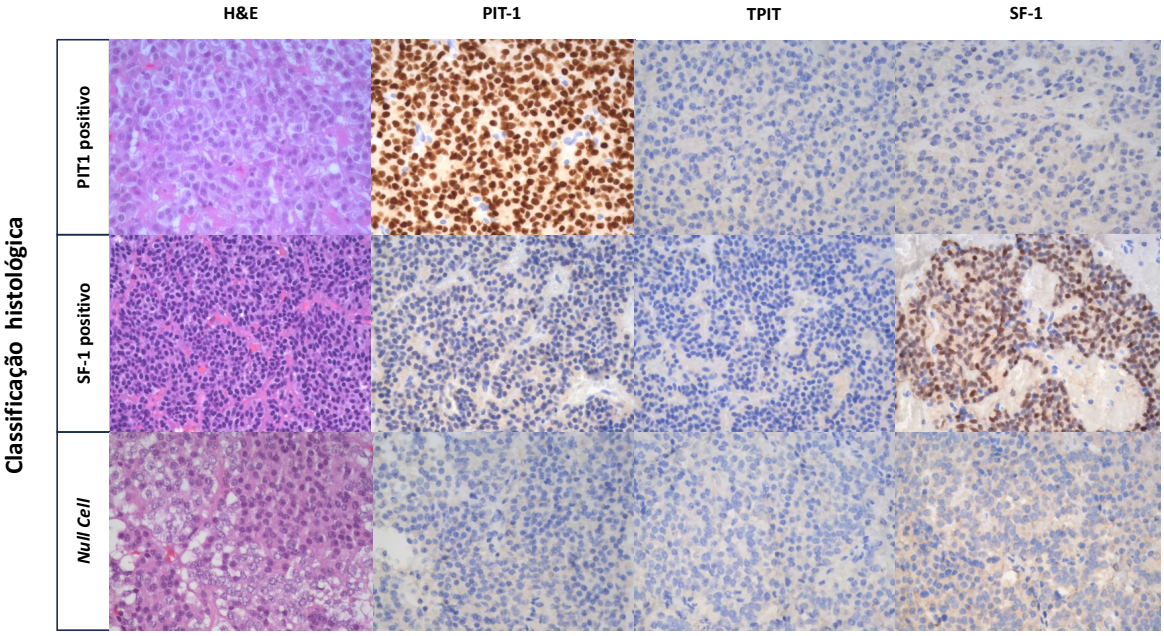


Figura 2 – Utilização dos factores de transcrição pituitários nos adenomas hormono-negativos. Células tumorais coradas com hematoxilina-eosina (H&E), a imunorreatividade dos fatores de transcrição hipofisários PIT1, TPIT e SF-1 e respetiva classificação histológica. Todas as imagens têm uma ampliação de x40.

Anexos

Tabela Suplementar I – Caracterização demográfica e dos casos de macroadenoma e de microadenoma

		Macroadenomas	Microadenomas	p
Número de casos (%)		170 (68,3%)	39 (15,7%)	
Idade ao Diagnostico (anos ± DP)		53 ± 14	45 ± 13	0.364
Dados demográficos	**Masculino**	99 (58,2%)	12 (30,8%)	0.006
Recidiva	**Sim**	27 (15,9%)	3 (7,7%)	0.401
Manifestacoes Clinicas de Disfunção Endocrinológica	**Sim**	53 (31,2%)	33 (84,6%)	< 0.001
Manifestacoes Clinicas de Compressão de Estruturas Nervosas	**Sim**	121 (71,2%)	8 (20,5%)	< 0.001
Alteracoes Analiticas Disfunção Endocrinológica	**Sim**	117 (68,8%)	35 (89,7%)	0.004
Invasão do Seio Cavernoso	**Sim**	73 (42,9%)	3 (7,7%)	< 0.001
Compressão do Quiasma Óptico	**Sim**	85 (50,0%)	1 (2,6%)	< 0.001

Tabela Suplementar II – Caracterização demográfica, clínica e radiológica dos adenomas da hipófise hormono-negativo e hormono-positivo

		Adenoma Hipófise Hormono-negativo	Adenoma Hipófise Hormono-positivo	p
Número de casos (%)		71 (28,5%)	178 (71,5%)	
Idade ao Diagnostico (anos ± DP)		59 ± 12	49 ± 14	0.023
Dados demográficos	**Masculino**	46 (64,8%)	83 (46,6%)	0.011
Tempo de Follow-up (meses ± DP)		65 ± 49	61 ± 56	0.046
Recidiva	**Sim**	15 (21,1%)	22 (12,4%)	0.113
Manifestacoes Clinicas de Disfunção Endocrinológica	**Sim**	7 (10,0%)	92 (54,8%)	< 0.001
Manifestacoes Clinicas de Compressão de Estruturas Nervosas	**Sim**	58 (82,9%)	87 (51,8%)	< 0.001
Alteracoes Analiticas Disfunção Endocrinológica	**Sim**	45 (66,2%)	134 (81,2%)	0.033
Tamanho do Adenoma	**Macroadenoma**	63 (100%)	107 (72,3%)	< 0.001
	Microadenoma	0 (0,0%)	39 (26,7%)	
Invasão do Seio Cavernoso	**Sim**	28 (44,4%)	52 (33,5%)	0.323
Compressão do Quiasma Óptico	**Sim**	41 (65,1%)	51 (32,9%)	< 0.001

INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**