**Urgência e Emergência no Manejo Neurocirúrgico de Tumores Hipofisários em Crises Agudas**

Ronaldo Santos Andrade, Maryan Guimarães Ismail, Adriano de Oliveira Sousa, Ana Carulina da Silva Oliveira, Luiza Camana, Manuela Lange Vicente, Débora Helena de Oliveira, Bianca Victória Resende e Almeida, Júlia Michelini Pedrinelli Santos, Patryck Azevedo Farias, Miguel Ferreira de Castro Lima, Vanusa Medeiros de Oliveira, Adriana Medeiros de Oliveira, Amanda Medeiros de Souza, Vitória Sophia Medeiros de Souza,

**RESUMO**

Os adenomas hipofisários não produtores de hormônios (NFPAs) são tumores distintos que não liberam hormônios em níveis detectáveis, o que torna o diagnóstico e tratamento desafiadores. Neste estudo, foi realizada uma revisão detalhada da literatura sobre o uso da imunohistoquímica (IHQ) na abordagem dos NFPAs. A IHQ se mostrou uma ferramenta importante para identificar os padrões de expressão de diferentes marcadores moleculares em NFPAs, fornecendo informações valiosas sobre sua biologia e orientando possíveis tratamentos. Esta revisão literária incluiu estudos que investigaram a expressão de diversos marcadores imunohistoquímicos em NFPAs, como fatores de transcrição, hormônios hipofisários, receptores hormonais e marcadores de proliferação celular. A busca por artigos foi feita em bases de dados eletrônicas como SciELO, PubMed e LILACS, com foco em publicações recentes que abordassem o tema. Os resultados desses estudos foram analisados quanto ao seu potencial diagnóstico, prognóstico e terapêutico. Foram encontrados fatores de transcrição (SF1, PIT1, TPIT, entre outros) e marcadores moleculares (E- e N-caderinas, Ki67, GATA3, NR2C2, TBX19, CDK2, etc) cuja presença ou ausência se correlacionou com a atividade tumoral, caracterização dos tumores e possíveis avanços para o diagnóstico correto dos NFPAs. Apesar das descobertas recentes, novos estudos que explorem marcadores moleculares e técnicas de análise combinada podem proporcionar insights adicionais sobre a biologia desses tumores e auxiliar no desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e direcionadas.

**Palavras-chave:** Neurologia, Oncologia, Crises.

* **INTRODUÇÃO**

Os tumores hipofisários compreendem uma variedade de neoplasias da região selar, dentre os principais, os adenomas são os mais frequentes, chegando a representar aproximadamente 85%. Estes são seguidos, respectivamente, pelos craniofaringiomas (3,2%), meningiomas (1%), metástases (0,6%) e cordomas (0,5%). Entre os adenomas pituitários, devido às diferentes linhagens embriológicas das células que constituem a hipófise, bem como os seus respectivos conteúdos hormonais, fica nítida a diversidade e, consequentemente, complexidade que abrangem estes tumores. (Vilar, 2020).

Os adenomas hipofisários também podem ser divididos em dois grupos distintos: funcionantes (ou secretores) e não-funcionantes (ou silenciosos). Os adenomas hipofisários silenciosos, também conhecidos como clinicamente não funcionantes, os quais correspondem a cerca de um terço de todos os adenomas de hipófise, apresentando recorrência de 51,5% dos casos ao longo de 10 anos, o que impacta de forma negativa o prognóstico geral. É válido ressaltar, também, que o subtipo mais comum desses tumores é o adenoma gonadotrófico silencioso, seguido pelo adenoma corticotrófico silencioso (SCA). Eles não secretam hormônios em quantidade suficiente para causar um aumento detectável na concentração sérica (totalmente silenciosos), ou secretam hormônios, mas esses produtos hormonais não geram sinais clínicos ou sintomas típicos de excesso hormonal (clinicamente silenciosos) (Almalki et al, 2020).

Em 2022, a OMS (Organização Mundial de Saúde) definiu uma nova abordagem para os tumores hipofisários, reiterando os pontos abordados na classificação de 2017, a qual baseava-se na linhagem celular em detrimento da produção hormonal hipofisária e na importância da imunohistoquímica em combinação com outras colorações especiais como as principais técnicas necessárias à sua classificação (Picó et al, 2021).

As manifestações clínicas dos tumores hipofisários são variadas, caracterizando-se desde sintomas neurológicos, como deficiência visual, diplopia (associados, principalmente, à compressão direta do quiasma óptico) e dor de cabeça, quadro este mais frequente nos adenomas não funcionantes, tendo em vista que o diagnóstico, na maioria dos casos, são macroadenomas (> 1 cm de diâmetro) que podem eventualmente crescer e invadir o seio cavernoso, causando compressão nervosa aguda e, em casos mais graves, hemorragia aguda devido a apoplexia hipofisária (Almalki et al, 2020).

Apesar da grande maioria dos tumores hipofisários ter caráter esporádico e etiopatogenia ainda pouco elucidada, por meio de novos estudos, descobertas importantes a respeito da sua oncogênese têm sido realizadas. Dentre estas, destacam-se: mutações inativadoras de genes supressores tumorais e ativadoras de oncogenes, além da participação de sinais hormonais provenientes do hipotálamo, todos resultando em anormalidades na regulação do ciclo celular, culminando em um processo de proliferação celular anormal (Burcea And Poiana, 2020).

O diagnóstico dos tumores hipofisários fundamenta-se na busca minuciosa pelas manifestações clínicas dos distúrbios neuroendócrinos por estes causados, processo este que se inicia numa criteriosa anamnese e exame físico acurado, objetivando a identificação das mais sutis alterações que possam trazer à tona esta hipótese diagnóstica. Obviamente, os mais diversos exames laboratoriais relacionados à avaliação dos níveis hormonais entram como ferramenta crucial e é relevante ressaltar o papel de exames como a ressonância magnética contrastada na identificação da imagem neurorradiológica tumoral (em especial no caso dos tumores não funcionantes) e, por conseguinte, no correto e precoce diagnóstico destas patologias (Picó et al, 2021).

As opções terapêuticas no tratamento dos tumores hipofisários são guiadas pelo tipo de tumor, sua produção hormonal (ou ausência desta), tamanho e, consequentemente, invasão tecidual e compressão de estruturas próximas. Por isso, inclui desde uma terapia medicamentosa (com o uso de agonistas dopaminérgicos para controle dos prolactinomas) a abordagens cirúrgicas, por acesso transesfenoidal ou transcraniano, associadas ou não à radioterapia (Almalki et al, 2020). No entanto, nos casos de adenomas não funcionantes, mesmo após cirurgia, muitos pacientes apresentam recorrência dentro de 5 anos e enfrentam a ausência de tratamentos médicos específicos, fatores estes que reiteram a importância de novos estudos acerca destes tumores. (Yao et al, 2019).

* **MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo fundamentou-se numa revisão de escopo da literatura científica internacional veiculada em periódicos indexados nos bancos de dados na *United States National Library of Medicine* (PubMed); *Scientific Electronic Library Online (*SciELO) e na Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

A pesquisa foi realizada conforme as recomendações metodológicas da declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para trabalhos de revisão. A busca dos documentos ocorreu no mês de fevereiro de 2024, e foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*pituitary*”, “*adenomas*”, “*immunohistochemistry*” e “diagnosis”.

* **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A síntese dos resultados pode ser visualizada a seguir, na Tabela 1:

Tabela 1 – Síntese dos resultados encontrados

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Referência** | **Ano** | **País** | **Amostra** | **Resultados** |
| DAS,  Chhanda et al. | 2019 | Índia | 33 | A expressão do MGMT (O-6-metilguanina -DNA metiltransferase) foi significativamente associada à agressividade e recorrência dos tumores  O Ki-67 foi usado como um indicador de agressividade, com valores acima de 3% associados a adenomas atípicos ou invasivos.  A expressão do p53, em níveis acima de 50%, correlacionou-se a tumores agressivos |
| METE,  Ozgur et al. | 2019 | Turquia e  Canadá | 151 | Durante a análise IHQ dos adenomas hipofisários quanto ao nível de positividade para o GATA3, identificou-se que os tumores de células  nulas foram fortemente negativos para esse marcador |
| TROTT,  Geraldine et al. | 2019 | Brasil | 56 | A idade média dos pacientes avaliados foi de 55 anos e a prevalência foi maior em homens.  Em 62,2% dos casos observou-se a persistência da lesão, enquanto o recrescimento ocorreu em 35,7%.  O oncogene PTTG foi positivo em 55,3% dos pacientes e se correlacionou com a invasividade, idade e sexo feminino  A densidade microvascular teve correlação negativa com PTTG.  O Ki-67 apresentou relação significativa com a idade e uma tendência à recorrência. |
| YAO,  Xiaohui et al | 2019 | China | 134 | Foi observada uma associação significativa entre o volume do tumor, invasão, recorrência e tempo de acompanhamento.  Altos níveis de expressão de NR2C2 foram associados à invasão, recorrência e progressão da NFPA, enquanto TBX19 e CDK2 foram associados à recorrência da NFPA.  Além disso, na análise de amostras pareadas, NR2C2 apresentou |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  | maior expressão no tumor recorrente em comparação com o tumor primário. |
| HEAPHY,  Christophe r M et al. | 2020 | Estados Unidos | 106 | 78,3% dos adenomas avaliados era do tipo não funcional Foram identificados 3 casos com positividade para o ALT (sendo 2  casos de tumores não funcionais) em que 1 destes apresentou perda de ATRX e outro apresentou perda de DAXX,  Foi constatado que 36% dos tumores recorrentes apresentaram positividade para ALT  Não se observou diferenças importantes nas características  clinicopatológicas entre o grupo com telômeros encurtados e aquele com telômeros normais |
| MARQUE  S, Pedro et al. | 2020 | Inglater ra | 24 | NF-PitNETs exibiram aumento do calibre dos vasos em comparação com os somatotropinomas.  A proporção de macrófagos M2 para M1 correlacionou-se com a área dos microvasos.  Tumores com maior número de células T CD4+ apresentavam uma maior área de microvasos  Adenomas com maior número de células B apresentaram vasos mais arredondados. Além disso, de 42 citocinas científicas, CCL2, CXCL10 e CX3CL1 correlacionaram-se com a densidade de microvasos e parâmetros de arquitetura dos vasos. |
| SHI,  Chengzhan g et al. | 2020 | China | 62 | Foi observada superexpressão de BRD4 em NFPA  O tratamento com o inibidor de BRD4 ZBC-260 inibiu significativamente a proliferação celular em estudos in vitro e in vivo. O ZBC-260 regrediu negativamente a expressão de genes importantes na tumorigênese hipofisária, como c-Myc e Bcl2.  Os resultados indicaram que o BRD4 pode ser um alvo terapêutico promissor para NFPAs. |
| WINCZY K,  Katarzyna et al | 2020 | Polônia | 62 | 23 pacientes (37,1%) apresentaram imunorreação positiva para prolactina (PRL), sendo mais comum em mulheres.  A maioria dos adenomas expressava mais de um hormônio, como GH, LH, FSH ou ACTH.  Todos os tumores apresentaram receptores de dopamina D2.  Os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF- 1) foram mais elevados nos tumores imunopositivos para GH. |
| HONG,  Seung Woo et al. | 2021 | Coreia do Sul | 637 | Os anticorpos para três fatores de transcrição foram validados com sucesso, demonstrando uma taxa geral de correspondência de 89,6%. Em 50 casos (10,4%), ocorreram diferenças entre as colorações dos fatores de transcrição e dos hormônios hipofisários.  Adenomas de células nulas podem ser mais comuns do que o relatado inicialmente e podem exibir um comportamento clínico mais  agressivo em comparação com os adenomas gonadotróficos. |
| KALEV,  Ognian et al. | 2021 | Polônia | 1 | Neste relato de caso de um paciente masculino, diagnosticado com adenoma hipofisário clinicamente silencioso positivo para ACTH a ausência de expressão significativa dos subtipos 2 e 5 do receptor somatostatina e a baixa atividade proliferativa representaram um desafio às opções terapêuticas convencionais, levando a abordagens  experimentais, incluindo terapia com agonistas da dopamina e anticorpos específicos. |
| MCDONA LD,  William C et al. | 2021 | Estados Unidos | 157 | Dos casos analisados, a maioria (147, ou 93,6%) continha material suficiente para a análise do Tpit (fator de transcrição T-box)  Oito adenomas de células nulas (todos clinicamente não funcionais) foram identificados como corticotróficos silenciosos após uso da coloração imuno-histoquímica (IHC) para Tpit  Em comparação com o IHC para hormônio adrenocorticotrófico e citoqueratina CAM 5.2, a coloração para Tpit apresentou melhor  sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo. |
| TAGUCHI  , Akira et | 2021 | Japão | 1 | Este relato de caso descreve um homem de 25 anos que desenvolveu acromegalia sete anos após a cirurgia para um NFPA. |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| al. |  |  |  | Inicialmente, a imuno-histoquímica revelou um adenoma hipofisário gonadotrófico (GPA), mas na recorrência, o tumor era positivo para hormônio do crescimento (GH) e Pit-1, revelando um adenoma somatotrófico.  Sugeriu-se o caso raro de um adenoma hipofisário duplo. |
| TEBANI,  Abdellah et al. | 2021 | Suécia | 51 | Apenas 2 dos 51 tumores hipofisários foram classificados como tumores de células nulas,  Tanto adenomas funcionantes quanto não funcionantes, apresentaram expressão similar dos fatores de transcrição à análise IHQ.  Foram descobertos 26 genes que tiveram expressão diferencial significativa entre adenomas funcionantes e não funcionantes. |
| ZHANG,  Keyi et al. | 2021 | China | 105 | Foram identificados 66 adenomas corticotróficos silenciosos (SCAs) com ACTH negativo (66/105, 62,9%) e 39 SCAs com ACTH positivo (39/105, 37,1%).  Casos com SCAs ACTH-negativos apresentavam níveis mais baixos de ACTH (27,5 ± 24,0 vs. 54,4 ± 58,6), mais microcistos múltiplos  (81,8% vs. 61,5%) e níveis reduzidos de Ki- 67 (baixa taxa de expressão 90,9% vs. 74,4%). |
| CHENG,  Jianhua et al. | 2022 | China | 20 | Ocorreu uma superexpressão significativa de PTBP1 e EIF5A em adenomas hipofisários primários, enquanto o gene SLC27A1 foi notavelmente superexpresso em adenomas hipofisários agressivos. O tratamento com TMZ resultou na redução dos níveis de expressão  de SLC27A1. |
| KHAMSE H,  Mohamma d E et al | 2022 | Irã | 109 | Houve diminuição na expressão da proteína MLKL (*Mixed lineage kinase domain like pseudokinase*) em NFPAs e secretores de GH Tumores invasivos exibiram uma expressão mais baixa de MLKL em comparação com tumores não invasivos  A redução de MLKL foi associada ao tamanho do tumor em NFPAs invasivos. |
| LENDERS  , Nele F et al. | 2022 | Austráli a | 113 | Concluiu-se que, o Algoritmo nº 3, no qual a IHQ hormonal no cenário de SF1 ou TPIT positivo foi omitida e, então, realizada a IHQ para hormônio do crescimento, prolactina e hormônio estimulador da tireoide apenas no cenário de positividade de PIT1, apresentou maior eficiência.  Somente 12 permaneceram sem linhagem celular distinta e destes, apenas 6 tumores apresentaram-se como clinicamente não funcionantes, |
| ØYSTESE,  Kristin Astrid B et al | 2022 | Suécia | 30 | Nos adenomas pituitários não funcionantes avaliados, foi identificada baixa expressão no domínio extracelular da E-caderina, mas níveis médios a altos no domínio intracelular da E-caderina e alta expressão da N-caderina.  Dos oito tumores que mostraram presença de caderina-E nuclear, nenhum precisou passar por reintervenção ou intervenção adjuvante. |
| KOBER,  Paulina et al. | 2023 | Polônia | 95 | 25 pacientes apresentaram tumores corticotróficos silenciosos Os resultados mostraram que tanto GR quanto MR foram expressos em ambos os tipos de tumores. A expressão de GR e os níveis de  NR3C1 foram maiores em tumores silenciosos, e níveis mais elevados de NR3C2 (gene para MR) foram associados à remissão após cirurgia |
| NWOKOR  O, O C et al. | 2023 | Nigéria | 100 | Os adenomas hipofisários (PAs) representaram 19,6% de todos os tumores intracranianos primários durante o período avaliado.  A maioria dos casos foi observada em homens (55,0%), com uma proporção de mulheres para homens de 1:1,2 e uma idade média de 45,3 anos.  Os adenomas de células nulas foram o subtipo mais frequente (44,0%) |
| RUBINFE LD,  Hadara et al | 2024 | Israel | 37 | Foi identificada alta expressão de EphB6 em tumores neuroendócrinos hipofisários não funcionantes (NF-PitNETs) em comparação com as hipófises normais e os tumores secretores de GH (porcentagem de células imunopositivas para EphB6 entre estes 3 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  | grupos avaliados foi, respectivamente, de: 67,3%, 21% e 16,5%).  A expressão do mRNA de EphB6 foi correlacionada com o tamanho do tumor |
| SOOD,  Ridhi et al. | 2024 | Índia | 356 | Após o uso de fatores de transcrição, 34,8% (124 de 356) dos adenomas hipofisários foram reclassificados.  A maior concordância com o diagnóstico final foi alcançada pela combinação de fatores hormonais e de transcrição.  O fator de transcrição SF-1 (fator esteroidogênico-1) teve maior sensibilidade, especificidade e valor preditivo em comparação com os hormônios folículo-estimulante e luteinizante.  Tanto o TPIT quanto o PIT1 apresentaram desempenho semelhante em comparação com seus hormônios correspondentes. |

Legenda: Ki-67:Marker of proliferation Kiel 67; p53: Tumor protein P5; GATA3: GATA Binding Protein 3; PTTG: Pituitary tumor transforming gene; NR2C2: Nuclear receptor subfamily 2, group C, member 2; TBX19: T-box transcription factor 19; CDK2: Cyclin dependent kinase 2; ALT: Alternative lengthening of telomeres; ATRX: Alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked; DAXX: Death domain associated protein; CCL2: Chemokine (C-C motif) ligand 2; CXCL10: C-X-C motif chemokine ligand 10; CX3CL1: Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1; BRD4: Bromodomain-containing protein 4; ZBC-260: Inibidor de BRD4 ZBC-260; c-Myc: Cellular myelocytomatosis oncogene; Bcl2: B-cell leukemia/lymphoma 2 protein; LH: Luteinizing hormone; FSH: Follicle stimulating hormone; ACTH: Adrenocorticotropic hormone; CAM 5.2: Cytokeratin CAM 5.2; Pit- 1: Pituitary-specific positive transcription factor 1; PTBP1: Polypyrimidine tract binding protein 1; EIF5A: Eukaryotic translation initiation factor 5A-1; SLC27A1: Solute Carrier Family 27 Member 1; TMZ: Temozolomida; SCA: Silent corticotroph pituitary adenomas; GR: Glucocorticoid receptor; MR: Mineralocorticoid receptor; NR3C1: Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1; NR3C2: Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2 ; EphB6: Ephrin type-B receptor 6.

Fonte: Elaborada pelos próprios autores.

Com relação às diferentes técnicas de avaliação IHQ dos adenomas hipofisários, em especial daqueles não funcionantes, em um estudo de 10 anos, com 100 casos de adenomas pituitários em 3 centros médicos no sudeste da Nigéria, Nwokoro et al (2023), identificaram um inesperado predomínio de adenomas de células nulas (subtipo de tumor hipofisário não secretor), estando presentes em 44% dos casos. No entanto, os autores do estudo suspeitaram que esta predominância ocorreu pela análise somente da imunorreatividade hormonal, não contemplando as análises de imunorreatividade para fatores de transcrição, incluídas como parte fundamental do diagnóstico nas classificações de adenomas hipofisários da OMS de 2017 e 2022, fato este que traz implicações para o correto manejo destes tumores.

A importância de expandir a gama de fatores avaliados pela IHQ foi ratificada por TEBANI et al (2021), por meio da análise de casos selecionados submetidos à coloração IHQ com anticorpos para IGSF1, IGH1, FKBP10, IKBIP ACSL1, expandindo a tradicional avaliação dos três principais fatores de transcrição SF1, PIT1 e TPIT, reguladores da diferenciação das células adenohipofisárias, visando identificar diferentes padrões de expressão proteica nestes tumores. Neste estudo apenas 2 dos 51 tumores hipofisários foram classificados como tumores de células nulas, uma vez que apresentaram negatividade para todos os fatores de transcrição e hormônios utilizados na classificação IHQ tumoral, aproximando-se do valor médio estimado pela OMS desde suas últimas classificações (cerca de 1%).

Além disso, TEBANI et al (2021) evidenciaram também que, tanto adenomas funcionantes quanto não funcionantes, apresentaram expressão similar dos fatores de transcrição à análise IHQ. As diferenças tornaram-se evidentes durante a investigação dos padrões de expressão gênica entre estes tumores, onde foram descobertos 26 genes que tiveram expressão diferencial significativa.

No estudo conduzido por Winczyk, et al (2020), foram avaliados 62 pacientes com CNFPAs, antes da realização de tratamento cirúrgico, quanto à imunorreatividade para prolactina (PRL). Destes, 23 (37,1%) tiveram imunorreação positiva com o anticorpo anti- prolactina, com maior predomínio em mulheres, e foi possível observar maior taxa de recorrência (30,43%) nos CNFPAs imunopositivos (contra 12,8% de recorrência em CNFPAs imunonegativos para prolactina), necessitando, no entanto, de mais estudos para sua validação.

Øystese, et al (2022), a fim de identificar novos padrões imunohistoquímicos associados à agressividade tumoral de adenomas hipofisários não funcionantes (NFPAs), investigou a distribuição de E- e N-caderina (glicoproteínas que atuam na adesão celular) em 30 tumores neuroendócrinos pituitários não funcionantes (NF-PitNETs). Dos oito tumores que mostraram presença de caderina-E nuclear, nenhum precisou passar por reintervenção ou intervenção adjuvante, em contraste, entre os adenomas sem caderina-E nuclear (um total de 21), nove (43%) precisaram de reintervenção e quatro (17%) precisaram de intervenção adjuvante. Concluiu-se, por meio deste estudo, que níveis elevados de N-caderina e presença de regulação negativa da E-caderina membranosa não estariam associados a um comportamento tumoral mais agressivo.

Objetivando determinar a aplicabilidade da classificação de tumores hipofisários da OMS de 2022 na prática clínica e desenvolver um algoritmo de diagnóstico com melhor custo- benefício possível, Lenders, et al (2023) realizaram uma avaliação retrospectiva da IHQ gerenciada operativamente no St. Vincent’s Hospital Sydney (entre 2019 e 2021). Após análise de 113 tumores, foi possível concluir que o Algoritmo nº 3, em que a IHQ hormonal no cenário de SF1 ou TPIT positivo foi omitida e, então, realizada a IHQ para GH, prolactina e hormônio estimulador da tireoide apenas no cenário de positividade de PIT1, apresentou maior precisão e economia dentre os demais algoritmos testados para o diagnóstico dos tumores hipofisários. Dentre os tumores avaliados, apenas 12 permaneceram sem linhagem celular distinta e destes, apenas 6 tumores apresentaram-se como clinicamente não funcionantes, sendo que 1 não teve fator de transcrição ou expressão hormonal e 5 apresentaram-se como plurihormonais e com padrões incomuns de expressão de fatores de transcrição.

Tendo em vista o fato de que NFPAs que recorrem após tratamento cirúrgico são considerados adenomas agressivos, por meio de análise IHQ dos marcadores SLC27A1, PTBP1, EIF5A, Ki67, VEGF e P53 em tecidos tumorais hipofisários de 20 pacientes tratados, no período de 2015 a 2020, com temozolomida (TMZ) - quimioterápico utilizado como tratamento adjuvante de diversos tumores cerebrais) - CHENG et al (2022) identificaram que SLC27A1 e Ki-67 foram mais expressos em adenomas hipofisários agressivos e estes apresentavam melhor resposta ao tratamento com TMZ, enquanto PTBP1 e EIF5A foram altamente expressos em adenomas hipofisários primários e que não houve significativa diferença na expressão de P53 e VEGF entre estes grupos. Tais achados demonstram o potencial papel que novos marcadores podem desempenhar no diagnóstico e caracterização de NFPAs, bem como sua influência na busca por um melhor prognóstico para os pacientes.

Khamseh E et al (2022), ao avaliarem os impactos da via de necroptose na formação e posterior progressão dos adenomas de hipófise em 109 amostras de adenomas hipofisários e tecidos hipofisários saudáveis de cadáveres, observaram, por meio da avaliação IHQ do nível proteico de MLKL (marcador de necroptose), redução na expressão de MLKL em adenomas não funcionantes da hipófise (NFPAs), principalmente nos tumores invasivos e que os níveis de atenuação deste marcador estavam associados ao tamanho tumoral nos casos de NFPAs invasivos. Pode-se concluir que a via de necroptose pode desempenhar um papel importante no controle da proliferação e crescimento dos NFPAs e que a análise IHQ dos marcadores desta via surge como alternativa para a avaliação minuciosa destes tumores.

Mcdonald et al (2021) examinaram o impacto da coloração IHQ para o fator de transcrição T-box (Tpit) na classificação dos adenomas de hipófise. Após a análise de 157 adenomas hipofisários, 8 adenomas de células nulas foram, então, identificados, na realidade, como corticotróficos silenciosos, aprimorando a sensibilidade e especificidade em comparação com outras colorações. O estudo mostrou relações esperadas entre as manchas IHC, agrupamento consistente de adenomas e destacou o papel central destas manchas na classificação desses tumores. Foi possível concluir que a substituição da coloração Tpit pode aperfeiçoar o algoritmo de classificação, reduzindo falsos negativos e positivos. Menos adenomas foram classificados como de células nulas e mais como corticotróficos silenciosos, algo que possui repercussões no manejo terapêutico desses tumores.

Marques et al (2020) por meio da análise IHQ de células imunológicas em 24 tumores neuroendócrinos hipofisários (sendo 16 deles não funcionais), avaliou o papel do microambiente tumoral no controle da angiogênese destes tumores. Foi possível concluir que tanto elementos não celulares quanto celulares do microambiente tumoral podem influenciar a angiogênese nos adenomas hipofisários. Citocinas secretadas pelas células do tecido adiposo adjacente ou pelo próprio tumor são capazes de afetar diretamente a criação de novos vasos sanguíneos. Além disso, as células imunes infiltrantes nos tumores, principalmente os macrófagos M2, células T CD4+ e células B, também demonstraram potencial para desempenhar um papel na regulação da angiogênese.

Propondo-se a avaliar a repercussão das alterações nos comprimentos dos telômeros, em especial a presença de alongamento alternativo dos telômeros (ALT), e os níveis de expressão de ATRX (gene da síndrome da talassemia alfa/retardo mental ligados ao X) e DAXX (gene da proteína associada ao domínio da morte) em adenomas de hipófise, HEAPHY, et al (2020) identificaram, por meio de análise IHQ de 106 adenomas hipofisários, sendo a maioria (78,3%), não funcional, 3 casos com positividade para o ALT (sendo 2 casos de tumores não funcionais) em que 1 destes apresentou perda de ATRX e outro apresentou perda de DAXX, fato este que ratifica a frequente presença de alterações de ATRX e DAXX em tumores positivos para ALT. Foi constatado também que 36% dos tumores recorrentes apresentaram positividade para ALT. Além disso, foram identificadas alterações em proteínas de remodelação da cromatina em adenomas positivos para ALT, sem significativas diferenças nas características clinicopatológicas entre os grupos com telômeros normais e curtos. Concluiu-se que telômeros curtos são comuns em adenomas hipofisários e que adenomas positivos para ALT são mais frequentes em casos recorrentes.

Das et al (2019) avaliaram, através de um estudo prospectivo de 33 casos de adenomas hipofisários (AP), sendo a maioria composta por macroadenomas (característica comum em adenomas não funcionantes), o nível de agressividade e malignidade desses tumores utilizando os marcadores imunohistoquímicos: Ki-67, p53 e O-6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), em 30 dos 33 casos do estudo, em associação aos seus respectivos dados radiológicos. Concluiu-se que a expressão do MGMT foi expressivamente associada à agressividade e recorrência dos tumores, com todos os tumores agressivos e a maioria dos recorrentes (cerca de 13% do total) apresentando pontuação MGMT 0. O Ki-67 foi usado como um indicador de agressividade, com valores acima de 3% associados a adenomas atípicos ou invasivos. A expressão do p53 também mostrou uma associação significativa com a agressividade, com níveis acima de 50% relacionados a tumores agressivos. Os resultados sugeriram que a IHQ é capaz de auxiliar na identificação de adenomas pituitários agressivos e na previsão da resposta à terapia com temozolomida.

Zhang et al (2021) examinaram as diferenças entre adenomas corticotróficos silenciosos (SCAs) positivos e negativos para o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e avaliaram a eficácia da imunocoloração Tpit na detecção desses tumores. Foi observado que a falta de imunocoloração Tpit poderia levar à perda de diagnóstico de até 62,9% dos casos de SCAs em todos os NFPAs, destacando a necessidade de uma maior atenção a este subtipo significativamente subestimado de adenomas pituitários. Os resultados indicaram que os níveis séricos de ACTH estavam mais elevados em SCAs positivos para ACTH em comparação com os negativos, apesar da ausência de hipersecreção de cortisol clinicamente evidente nestes últimos. A inclusão da imunocoloração Tpit foi considerada crucial para melhorar a taxa de diagnóstico de SCAs, tumores estes que podem ser agressivos e de alto risco.

Visando elucidar o papel da expressão dos receptores de glicocorticóides (GR) e mineralocorticóides (MR) em tumores corticotróficos funcionantes e silenciosos, KOBER et al (2023) avaliaram 95 pacientes, incluindo 70 com doença de Cushing e 25 com tumores corticotróficos silenciosos, por meio da análise IHQ dos níveis de GR e MR associada à técnica de qRT-PCR para avaliação dos níveis de expressão gênica de NR3C1 e NR3C2. Os resultados mostraram que tanto GR quanto MR foram expressos em ambos os tipos de tumores. A expressão de GR e os níveis de NR3C1 foram maiores em tumores silenciosos, e níveis mais elevados de NR3C2 (gene para MR) foram associados à remissão após cirurgia. Embora as associações não sejam fortes, puderam sugerir que uma maior expressão dos receptores estaria relacionada a características clínicas mais favoráveis.

Trott et al (2019) avaliaram a expressão imuno-histoquímica de PTTG, CD105 e Ki-67 em pacientes com NFPA submetidos à cirurgia transesfenoidal. Foram incluídos, neste estudo, 56 pacientes, com idade média de 55 anos e maior prevalência em homens. Foi observada uma persistência da lesão em 62,2% dos casos, enquanto o recrescimento ocorreu em 35,7%. A análise evidenciou que o PTTG foi positivo em 55,3% dos pacientes e se correlacionou significativamente com a invasividade, idade e sexo feminino, mas não teve relação com o recrescimento. Em relação ao Ki-67, este apresentou relação significativa com a idade e uma tendência à recorrência. A densidade microvascular apresentou correlação significativa com o sexo masculino, no entanto, teve uma correlação negativa com PTTG. Ao fim deste estudo, foi possível chegar à conclusão de que o PTTG pode ser um marcador prognóstico útil em NFPAs.

A fim de identificar um novo alvo terapêutico no tratamento de adenomas de hipófise não funcionantes (NFPAs), SHI et al (2020) identificaram, através de análise por IHC, um aumento significativo na expressão de BRD4 em NFPAs, no entanto, não houve diferença significativa entre os subtipos de NFPA. Além disso, todos os aglomerados de células positivas para hormônios neuroendócrinos no tecido hipofisário normal eram negativos para BRD4. No mesmo estudo, após análise por *western blot*, observou-se que a superexpressão de BRD4 em tecidos de adenomas pituitários e em linhas celulares de adenoma pituitário de ratos apresentou associação a um possível papel do BRD4 na promoção da transformação e do crescimento dos adenomas pituitários.

Os autores também constataram que o tratamento com ZBC-260 (inibidor de BRD4) resultou em significativa inibição do crescimento do tumor, com reduções de 43% no volume do tumor e 47% no peso do tumor em comparação com o grupo controle, além de a análise do perfil de expressão de BRD4 nos tecidos tumorais ter evidenciado reduções significativas em camundongos tratados com ZBC-260, corroborando sua eficácia como inibidor de BRD4. (SHI et al, 2020)

Através de um relato de caso de um paciente de 25 anos que desenvolveu acromegalia sete anos após a cirurgia para um suposto NFPA com níveis séricos normais de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e supressão insuficiente de hormônio do crescimento (GH), TAGUCHI et al (2021), observaram que, por meio de análise IHQ, o tumor se tratava, inicialmente, de um adenoma hipofisário gonadotrófico (GPA) por apresentar positividade para GATA3, mas na recorrência, o tumor era positivo para GH e Pit-1, indicando um adenoma somatotrófico. Essa mudança sugere o desenvolvimento metacrônico de um adenoma hipofisário duplo (DPA), tipo de tumor raro. O estudo ressalta a importância de identificar pequenos adenomas em casos de discrepância entre achados patológicos e testes hormonais e reitera o papel dos estudos imunohistoquímicos para o aumento da acurácia na caracterização dos adenomas hipofisários, em especial naqueles que aparentam ser não funcionantes.

Kalev et al (2021) abordaram o relato de caso de um paciente masculino, diagnosticado com adenoma hipofisário clinicamente silencioso positivo para ACTH aos 17 anos, que, em 2019, apresentou crises epilépticas devido ao crescimento tumoral contínuo, apesar de múltiplas intervenções cirúrgicas, radioterapia e tratamento médico com temozolomida. Posteriormente, a ressonância magnética indicou recidiva tumoral com compressão do quiasma óptico e, mesmo com um baixo índice Ki-67, que indicaria baixa atividade proliferativa, o tumor continuava a crescer. Após avaliação endócrina e por tomografia de emissão de pósitrons (PET), foi iniciada terapia com cabergolina. Além disso, a IHQ mostrou negatividade para os subtipos 2 e 5 do receptor somatostatina (SSTR), excluindo o pasireotide como opção terapêutica, algo que, aliado à baixa atividade proliferativa, representou um desafio às opções terapêuticas convencionais, levando a abordagens experimentais, incluindo terapia com agonistas da dopamina e anticorpos específicos (como o uso de nivolumabe, com estabilização do quadro). Apesar de, ao final, o paciente ter recusado tratamentos adicionais, levando a cuidados paliativos devido à progressão do tumor, o caso em questão ressalta a importância da medicina personalizada num cenário terapêutico desafiador.

* **CONCLUSÃO**

Nesta revisão sistemática, exploramos extensivamente a literatura disponível sobre os impactos da imunohistoquímica no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes (CNFPAs), com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente as evidências existentes.

Uma das principais conclusões deste trabalho é a evidência robusta de que a inclusão da análise IHQ como pilar no diagnóstico dos adenomas hipofisários nas classificações mais recentes da OMS (2017 e 2022), ampliou de forma significativa a capacidade de detecção e caracterização destes tumores, com resultados significativos, inclusive, na busca por uma destinação mais eficaz de recursos, visando o melhor custo-benefício na abordagem diagnóstica. Os artigos abordados nesta revisão trouxeram à tona potenciais marcadores imunohistoquímicos a serem empregados para a adequada classificação de subtipos de adenomas hipofisários nos quais o próprio caráter de não funcionalidade dificulta este processo.

**REFERÊNCIAS**

**ALMALKI, Mussa H et al.** “Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review.” Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes vol. 13 1179551420932921. 24 Jun. 2020, doi:10.1177/1179551420932921

**BURCEA, I and POIANA, C**. “UPDATES IN AGGRESSIVE PITUITARY TUMORS.” *Acta*

*endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005)* vol. 16,2 (2020): 267-273. doi:10.4183/aeb.2020.267

**CHENG, Jianhua et al**. “Identification and Verification of SLC27A1, PTBP1 and EIF5A With Significantly Altered Expression in Aggressive Pituitary Adenomas.” Frontiers in surgery vol. 9 923143. 21 Jun. 2022, doi:10.3389/fsurg.2022.923143

**DAS, Chhanda et al.** “Evaluation of prognostic utility of Ki-67, P53, and O-6-methylguanine- DNA methyltransferase expression in pituitary tumors.” Journal of laboratory physicians vol. 11,4 (2019): 323-329. doi:10.4103/JLP.JLP\_76\_19

**HEAPHY, Christopher M et al**. “Telomere length alterations and ATRX/DAXX loss in pituitary adenomas.” Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc vol. 33,8 (2020): 1475-1481. doi:10.1038/s41379-020-0523-2

**HONG, Seung Woo et al.** “Clinical Relevance of New World Health Organization Classification System for Pituitary Adenomas: A Validation Study With 2-Year Experience.” Frontiers in oncology vol. 11 739290. 13 Sep. 2021, doi:10.3389/fonc.2021.739290

**KALEV, Ognian et al**. “Giant silent corticotrope pituitary adenoma in a patient with complicated clinical course.” Endokrynologia Polska vol. 72,3 (2021): 282-283. doi:10.5603/EP.a2021.0027

**KHAMSEH, Mohammad E et al**. “Evaluation of the expression of necroptosis pathway mediators and its association with tumor characteristics in functional and non-functional pituitary adenomas.” BMC endocrine disorders vol. 22,1 1. 4 Jan. 2022, doi:10.1186/s12902- 021-00919-y

**KOBER, Paulina et al**. “The expression of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in pituitary tumors causing Cushing's disease and silent corticotroph tumors.” Frontiers in endocrinology vol. 14 1124646. 29 Mar. 2023, doi:10.3389/fendo.2023.1124646

**LENDERS, N F et al.** “Development of a cost-effective diagnostic algorithm incorporating transcription factor immunohistochemistry in the evaluation of pituitary tumours.” Pituitary vol. 25,6 (2022): 997-1003. doi:10.1007/s11102-022-01284-2

**MARQUES, Pedro et al**. “The role of the tumour microenvironment in the angiogenesis of pituitary tumours.” Endocrine vol. 70,3 (2020): 593-606. doi:10.1007/s12020-020-02478-z

**MCDONALD, William C et al**. “The Role of T-box Transcription Factor in a Pituitary Adenoma Diagnostic Algorithm.” Archives of pathology & laboratory medicine vol. 145,5 (2021): 592-598. doi:10.5858/arpa.2020-0091-OA

**METE, Ozgur et al.** “GATA3 immunoreactivity expands the transcription factor profile of pituitary neuroendocrine tumors.” Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc vol. 32,4 (2019): 484-489. doi:10.1038/s41379-018- 0167-7

**NWOKORO, O C et al**. “Immunohistochemical Patterns of Pituitary Adenomas in Southeastern Nigeria, a 10-year Histopathologic Review.” *The Libyan journal of medicine* vol. 18,1 (2023): 2245587. doi:10.1080/19932820.2023.2245587

**ØYSTESE, Kristin Astrid B et al**. “Distribution of E- and N-cadherin in subgroups of non- functioning pituitary neuroendocrine tumours.” Endocrine vol. 77,1 (2022): 151-159. doi:10.1007/s12020-022-03051-6

**PICÓ, Antonio et al**. “Recommendations on the pathological report of pituitary tumors. A consensus of experts of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition and the Spanish Society of Pathology.” “Recomendaciones sobre el diagnóstico e informe anatomopatológico de los tumores neuroendocrinos hipofisarios. Consenso de expertos de la Sociedad Española de Endocrinologia y Nutrición y de la Sociedad Española de Anatomía Patológica.” Endocrinologia, diabetes y nutricion vol. 68,3 (2021): 196-207.

doi:10.1016/j.endinu.2020.10.004

**RUBINFELD, Hadara et al**. “Erythropoietin-producing hepatocellular receptor B6 is highly expressed in non-functioning pituitary neuroendocrine tumors and its expression correlates with tumor size.” Molecular biology reports vol. 51,1 297. 11 Feb. 2024, doi:10.1007/s11033-023-

09186-7

**SOOD, Ridhi et al**. “Transcription Factor Immunohistochemistry in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumor/Adenoma: Proposal in a Limited-Resource Setting.” Archives of pathology & laboratory medicine vol. 148,2 (2024): 178-189. doi:10.5858/arpa.2021-0479- OA

**TAGUCHI, Akira et al**. “Metachronous Double Pituitary Adenoma with Altered Transcriptional Factor Profile: A Case Report and Literature Review.” NMC case report journal vol. 8,1 657-663. 7 Oct. 2021, doi:10.2176/nmccrj.cr.2021-0121

**TEBANI, Abdellah et al.** “Annotation of pituitary neuroendocrine tumors with genome-wide expression analysis.” *Acta neuropathologica communications* vol. 9,1 181. 10 Nov. 2021, doi:10.1186/s40478-021-01284-6

**TROTT, Geraldine et al**. “PTTG overexpression in non-functioning pituitary adenomas: Correlation with invasiveness, female gender and younger age.” Annals of diagnostic pathology vol. 41 (2019): 83-89. doi:10.1016/j.anndiagpath.2019.04.016

**WINCZYK, Katarzyna et al**. “Immunohistochemical detection of prolactin in clinically non- functioning pituitary adenomas.” Folia histochemica et cytobiologica vol. 58,2 (2020): 90-95. doi:10.5603/FHC.a2020.0014

**YAO, Xiaohui et al**. “Immunohistochemical Study of NR2C2, BTG2, TBX19, and CDK2 Expression in 31 Paired Primary/Recurrent Nonfunctioning Pituitary Adenomas.” International journal of endocrinology vol. 2019 5731639. 16 May. 2019, doi:10.1155/2019/5731639

**ZHANG, Keyi et al**. “Clinical Parameters of Silent Corticotroph Adenomas With Positive and Negative Adrenocorticotropic Hormone Immunostaining: A Large Retrospective Single-Center Study of 105 Cases.” Frontiers in endocrinology vol. 11 608691. 18 Jan. 2021, doi:10.3389/fendo.2020.608691