

## **Página de título**

### **Título:**

Colisão de tumores do tipo craniofaringioma e prolactinoma: uma revisão integrativa.

### **Title:**

Collision of craniopharyngioma and prolactinoma tumors: an integrative review.

### **Autores:**

Anna Clara Hass de Queiroz <sup>1</sup>, Samantha Cristiane Lopes <sup>1</sup>, Itairan da Silva Terres <sup>1,2,3</sup>.

### **Afiliação:**

<sup>1</sup> Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI, Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Regional Alto Vale - HRAV, Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil.

<sup>3</sup> Consultório de Endocrinologia e Cardiologia, Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil.

## **Manuscrito**

### **Título**

Colisão de tumores do tipo craniofaringioma e prolactinoma: uma revisão integrativa.

### **Resumo**

Os craniofaringiomas consistem em tumores intracranianos benignos encontrados geralmente na região supresselar, de crescimento lento, e seus sintomas geralmente decorrem de acordo com o tamanho do tumor e a compressão de estruturas adjacentes, sendo as queixas visuais e de cefaleia as mais comuns. Os prolactinomas são adenomas hipofisários secretores do hormônio prolactina, geralmente benignos. O quadro clínico de pacientes com prolactinomas reflete a ação da hiperprolactinemia do paciente, que gera um quadro de hipogonadismo, todavia, a depender do tamanho do tumor, a sintomatologia do paciente pode ser decorrente do efeito de massa do tumor. Hoje, através da literatura disponível, já se sabe mais sobre a coexistência de tumores intracranianos do tipo craniofaringioma associados aos adenomas hipofisários, dos quais, os prolactinomas constituem a maioria. Essa pesquisa foca em enfatizar a possibilidade da ocorrência simultânea das lesões, além de esclarecer por meio dos métodos diagnósticos quando se deve suspeitar da colisão das neoplasias, além de caracterizar as suas similaridades e distinções, evitando qualquer intervenção desnecessária ao paciente. Para tal estudo, foi utilizada a base de dados PubMed® e foram seguidos os preceitos do guideline PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Um total de sete estudos foi analisado, sendo estes relatos de casos associados a revisões sistemáticas da literatura, resultando num total de sete pacientes (n = 7) que foram incluídos na revisão. A idade média dos pacientes foi de 47,8 anos (32 - 62). 3 dos pacientes obteve o diagnóstico inicial de craniofaringioma, e os outros 4 de um adenoma hipofisário lactotrófico. Dentre os pacientes avaliados, 3 deles tinham mais sintomas de efeito de massa do tumor, e os 4 outros pacientes apresentavam mais sintomas endócrinos. 3 pacientes foram submetidos à craniotomia, e o restante obteve uma abordagem transesfenoidal para a ressecção do tumor. Após a retirada da segunda lesão, 3 pacientes evoluíram para óbito, 1 paciente teve a sua função hipofisária restaurada, 1 evoluiu com panhipopituitarismo e deficiência de arginina-vasopressina (conhecido anteriormente como diabetes insipidus), e em 2 pacientes não se obteve informações sobre o desfecho dos casos.

A colisão de prolactinomas e craniofaringiomas é extremamente rara, e na escassa literatura disponível atualmente, os prolactinomas constituem a maioria dos subtipos dos adenomas. Conclui-se que, por mais que rara, a associação de tais tumores é possível, e pelo fato de individualmente, a localização de ambos tumores seja a mesma (região selar e supresselar), isso torna o diagnóstico muito mais difícil, fato que justifica a maioria dos diagnósticos apenas ter sido feito após a ressecção do tumor.

**Palavras-chave:** Tumor da bolsa de Rathke. Adenoma lactotrófico. Manifestações clínicas. Colisão. Revisão integrativa.

### **Abstract**

Craniopharyngiomas are benign intracranial tumors usually found in the suprasellar region, of slow growth, and their symptoms usually depend on the size of the tumor and the compression of adjacent structures, with visual complaints and headache being the most common. Prolactinomas are pituitary adenomas secreting the hormone prolactin, usually benign. The clinical features of patients with prolactinomas reflect the action of the patient's hyperprolactinemia, which generates mostly hypogonadism symptoms, however, depending on the size of the tumor, the patient's symptoms may be due to the effect of the tumor mass. Today, through the available literature, more is known about the coexistence of intracranial tumors of the craniopharyngioma type associated with pituitary adenomas, of which prolactinomas constitute the majority. This research focuses on emphasizing the possibility of simultaneous occurrence of lesions, in addition to clarifying through diagnostic methods when the collision of neoplasms should be suspected, in addition to characterizing their similarities and distinctions, avoiding any unnecessary intervention to the patient. For this study, the PubMed® database was used and the precepts of the PRISMA guideline (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) were followed. A total of seven studies were analyzed, being these case reports associated with systematic reviews of the literature, resulting in a total of seven patients (n = 7) who were included in the review. The mean age of the patients was 47.8 years (32 - 62). 3 of the patients were initially diagnosed with a craniopharyngioma, and the other 4 with a lactotroph pituitary adenoma. Among the evaluated patients, 3 of them had more symptoms of tumor mass effect, and the 4 other patients had more endocrine symptoms. 3 patients underwent craniotomy, and the remainder obtained a transsphenoidal approach for tumor resection. After removal of the second lesion, 3 patients died, 1 patient had his pituitary function restored, 1 evolved with panhypopituitarism and arginine-vasopressin deficiency (formerly known as diabetes insipidus), and in 2 patients no information was obtained about the outcome of cases.

The collision of prolactinomas and craniopharyngiomas is extremely rare, and in the scarce literature currently available, prolactinomas constitute the majority of subtypes of adenomas. It is concluded that, however rare, the association of such tumors is possible, and because individually, the location of both tumors is the same (sellar and suprasellar region), this makes the diagnosis much more difficult, a fact that justifies most diagnoses have only been made after tumor resection.

**Keywords:** Rathke's Pouch Tumor. Lactotroph adenoma. Clinical manifestations. Collision. Integrative review.

## Introdução

Os craniofaringiomas são tumores intracranianos raros, geralmente benignos, e sua etiologia advém de uma má formação dos remanescentes embriológicos do ducto craniofaringeo, precursor da hipófise anterior (1). Eles podem se localizar na sela túrcica, acima da sela túrcica, ou até mesmo em outras localizações, como na região do terceiro ventrículo, hipotálamo, infundíbulo e túber cinéreo (1). O pico de incidência dos craniofaringiomas é bimodal, tendo sua primeira elevação entre os 5 e 15 anos de idade, e a segunda entre os 45 e 60 anos de idade (1). Os craniofaringiomas são tumores raros na idade adulta, tendo sua maior prevalência na faixa etária infantil (representando cerca de 10% dos tumores intracranianos em crianças), e estudos mostram que a incidência dos craniofaringiomas nos Estados Unidos chegou a 0,16 casos confirmados a cada 100,000 pessoas (2). Os craniofaringiomas são classificados em dois tipos histológicos, os do tipo papilar, e do tipo adamantinomatoso (2).

Os prolactinomas são o tipo mais comum de adenomas de hipófise, correspondendo a cerca de 53% de todos eles, e também consistem na causa mais comum de hiperprolactinemia patológica (3). A prevalência dos prolactinomas foi estimada em 500 casos a cada 1 milhão de habitantes (4). Os prolactinomas podem ser classificados quanto ao seu diâmetro: microprolactinomas, que são menores de 10 mm e mais comumente encontrados nas mulheres; macroprolactinomas, com diâmetro maior ou igual a 10 mm, e mais frequentes em homens; e prolactinomas gigantes, cujo diâmetro excede 40 mm (5). Tumores de colisão são definidos como lesões neoplásicas compostas por duas ou mais populações celulares diferentes, e que mantêm bordas distintas (6). Por mais que os adenomas hipofisários sejam tumores comuns da região selar e suprasselar, e os craniofaringiomas possuam uma incidência bem menor, e a coexistência de ambos tumores ser rara, não reconhecer tal possibilidade pode resultar em intervenções desnecessárias aos pacientes (6). Dentre os tipos de adenomas de hipófise ocorrendo em simultaneidade aos craniofaringiomas, os prolactinomas são os mais comuns (7). Nos exames radiológicos, a diferenciação das lesões é bastante desafiadora, e o diagnóstico geralmente só é feito após a ressecção do tumor (7).

O objetivo desta revisão integrativa da literatura é demonstrar a possibilidade da ocorrência simultânea de tumores do tipo craniofaringioma e prolactinomas, por mais que seja rara a associação, e enfatizar a necessidade do raciocínio clínico e investigação minuciosa do paciente, aos seus sinais e sintomas, e também buscando uma abordagem mais segura, minimizando a morbimortalidade no pré, peri e pós operatório.

## **Metodologia**

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura em conformidade com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Foi dispensada a aprovação do comitê de ética e pesquisa ou obtenção de consentimento individual dos pacientes, pois os dados foram obtidos de forma agrupada e nenhum dado individual está envolvido na análise.

Não houve qualquer fonte de financiamento externo para o desenvolvimento desta revisão.

## **Estratégia de busca e seleção dos artigos**

A busca pela literatura foi através da base de dados MEDLINE via PubMed®, a fim de recrutar toda a literatura existente acerca da colisão de tumores do tipo craniofaringioma e prolactinomas. A pergunta de pesquisa foi elencada de acordo com a estratégia *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design and Time* (PICODT). A questão clínica estabelecida foi: Em pacientes com craniofaringiomas e prolactinomas (P) como é que o curso clínico (I) influencia no prognóstico dos pacientes (O) através de relatos de caso ou de série de casos, estudos transversais, caso-controle, coorte e/ou ensaios clínicos (D). A estratégia de busca utilizou os seguintes termos MeSH como palavras-chave básicas: *Craniopharyngioma; Prolactinoma; Case reports; Cross-Sectional Studies; Case-Control Studies; Cohort Studies e Clinical Trial* (Material suplementar 1). Um autor examinou os títulos e resumos dos artigos na base eletrônica para excluir artigos não relevantes para o estudo. Após isso, foram avaliados os textos completos dos demais artigos para verificar se estes entrariam para a revisão.

## **Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão instituídos foram: pacientes diagnosticados com craniofaringiomas e prolactinomas; de todas as faixas etárias; ambos os sexos; desenhos de estudo do tipo relatos de caso ou série de casos, estudos transversais, estudos de caso-controle, estudos de coorte, ensaios clínicos; desde o primeiro caso a ser relatado; e todos na língua inglesa. Não foram incluídos indivíduos com adenomas hipofisários que não os prolactinomas (adenomas somatotróficos, gonadotróficos, corticotróficos, tireotróficos e não funcionantes), e também indivíduos com hiperprolactinemia leve, mas sem evidências no exame anatomopatológico / imunohistoquímica compatível com prolactinoma.

## **Extração de dados**

Um autor, utilizou um formulário para extração de dados (Material suplementar 2), com objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica dos métodos de imagem estudados, além de características gerais dos artigos e da população estudada. Foi realizada análise manual e os dados foram transpostos para a plataforma do Google Planilhas®.

### **Análise dos dados e sínteses**

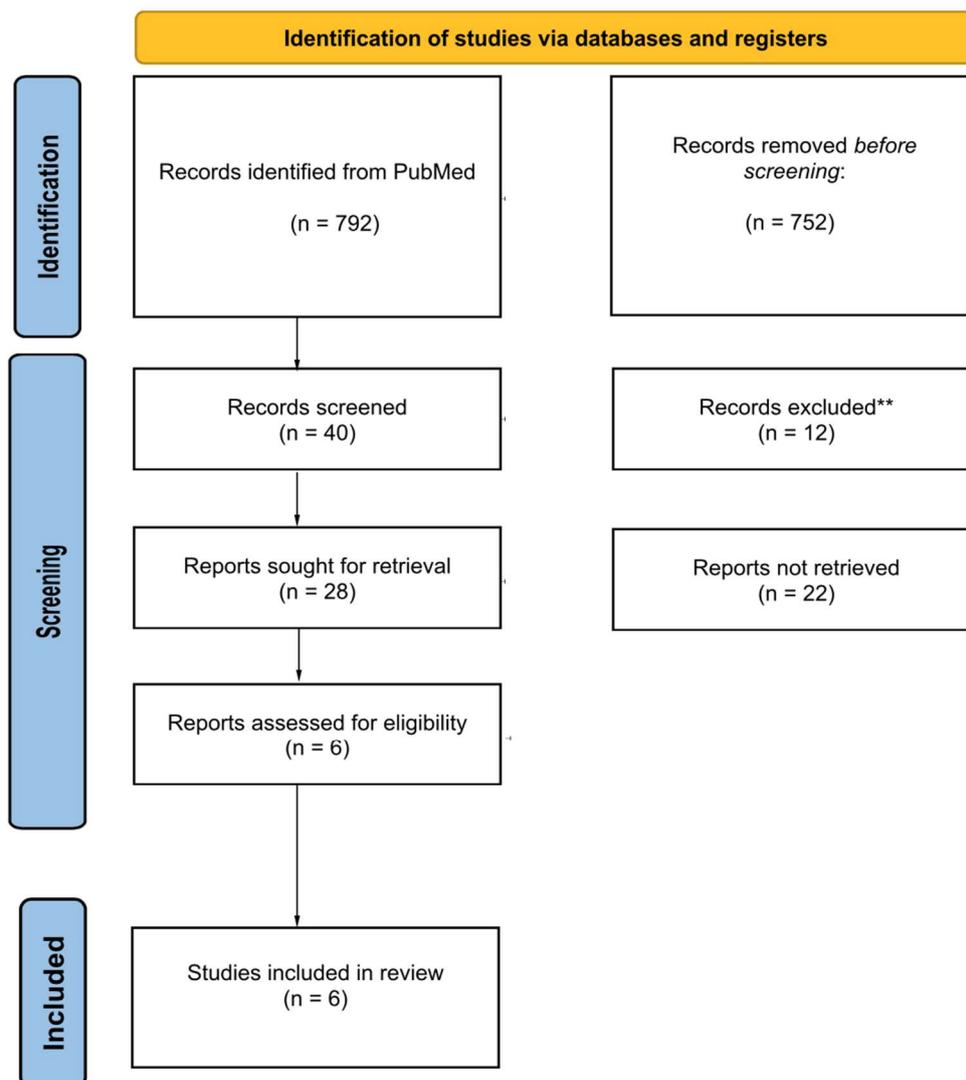
Os dados foram organizados em tabelas. As análises foram feitas de forma conjunta e individual para cada estudo, com base em dados descritivos quantitativos e qualitativos.

## Resultados

### Seleção de estudos

A primeira busca na base de dados PubMed ® identificou 1139 artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, e foram analisadas primeiramente por título e resumo. Destes 1139, 1120 artigos foram excluídos, e 19 artigos foram selecionados, e avaliados pelo seu texto na íntegra, todos na língua inglesa. Posteriormente, foi realizada uma nova busca e foram identificados 752 novos artigos, dos quais, apenas 39 foram selecionados. Por fim, após uma leitura minuciosa dos artigos, foram encontrados critérios de exclusão em 33 artigos, fazendo com que 06 artigos se incluíssem dentro dos critérios de elegibilidade estabelecidos. A Figura 1 ilustra o fluxograma PRISMA do processo de seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma PRISMA.



### *Características dos estudos*

A estratégia de busca utilizada identificou 07 casos em 06 artigos, trazendo assim, 07 participantes. O ano de publicação dos estudos variou entre 1981 e 2017. Dois dos estudos eram relatos de casos associados a revisões sistemáticas da literatura, enquanto cinco eram relatos de casos. Os locais nos quais foram conduzidos os estudos incluíram Rússia, Inglaterra, China, Japão, Canadá e Itália (Tabela 1). A média de idade foi de 47,8 anos (faixa de 32 - 62). Tiveram 4 homens (57,1%) e 3 mulheres (42,9%) (Tabela 2), e a ocorrência de colisão dos tumores foi observada em todos os pacientes (Tabela 3). O exame complementar utilizado para o diagnóstico de hiperprolactinemia foi a dosagem sérica de prolactina (PRL), e posteriormente, para a identificação do tipo histológico das lesões foi pela histologia e, quando disponível, imunohistoquímica (Tabela 3). Dois estudos não possuíam o dado da dosagem de prolactina sérica. 5 dos 7 pacientes foram submetidos à exames radiológicos (ressonância nuclear magnética), e em todos os exames foi constatada alguma alteração na região selar ou supraselar (Tabela 4). Nos estudos apresentados, em 5 casos foram observados os dados evolutivos dos pacientes e em 2 casos essa informação não esteve presente (Tabela 5).

### *Características individuais dos estudos*

O primeiro caso a ser analisado (Shishkina et al., 1981) <sup>(8)</sup> consiste em um relato de caso associado a uma revisão da literatura. A amostra foi um paciente do sexo masculino, de 57 anos, com sintomas iniciais de cefaleia, diplopia e distúrbio visual. Seu diagnóstico inicial foi de craniofaringioma (adamantinomatoso). Sua dosagem de prolactina sérica foi de 5908 mU/ml. Primeiramente o paciente foi submetido a uma craniotomia, e após o diagnóstico do segundo tumor (prolactinoma), foi submetido a uma segunda craniotomia. O desfecho do paciente foi óbito após 10 dias de cirurgia, devido a um panhipopituitarismo.

O segundo estudo (Wheatley et al., 1986) <sup>(9)</sup> consiste em um relato de caso. O paciente era um homem de 67 anos, com queixas de cefaléia, distúrbio visual e diminuição da libido. Seu diagnóstico inicial foi de craniofaringioma (adamantinomatoso). Sua dosagem de prolactina sérica foi de 8180 mU/ml. Primeiramente o paciente foi submetido a uma craniotomia, e após o diagnóstico de prolactinoma associado, foi submetido a um shunt ventriculoperitoneal. O desfecho do paciente foi um acompanhamento durante 2 meses após a cirurgia, e logo após veio à óbito devido a uma parada cardiorrespiratória.

O terceiro estudo analisado (Dong et al., 1986) <sup>(10)</sup> consiste em um relato de caso. A paciente era uma mulher de 32 anos, com queixas de amenorreia, acromegalia e galactorreia. Seu diagnóstico inicial foi de adenoma hipofisário secretor de prolactina e GH. Foi submetida a uma cirurgia por via transesfenoidal para retirada do adenoma, e posteriormente, após o diagnóstico associado de

craniofaringioma (adamantinomatoso), foi submetida a uma craniotomia. O desfecho da paciente não foi descrito no estudo.

O quarto estudo analisado (Asari et al., 1987) <sup>(11)</sup> consiste em um relato de caso. O paciente era um homem de 47 anos, com queixa de distúrbio visual. Seu diagnóstico inicial foi de adenoma hipofisário, e a sua dosagem de prolactina sérica foi de 360 ng/ml. Foi submetido a cirurgia por via transesfenoidal para retirada do adenoma, e posteriormente foi realizada uma craniotomia para retirada do craniofaringioma (adamantinomatoso). O desfecho do paciente foi um acompanhamento médico durante 11 meses, e com uma boa evolução após a cirurgia.

O quinto estudo (Cusimano et al., 1988) <sup>(12)</sup> consiste em um relato de caso. A paciente era uma mulher de 62 anos, com queixas de mudanças na personalidade e distúrbio visual. Seu diagnóstico inicial foi de craniofaringioma (adamantinomatoso). Sua dosagem de prolactina foi de 34 ng/ml. Foi submetida a uma craniotomia, após a realização de um shunt ventriculoperitoneal. Posteriormente, após o diagnóstico associado de um prolactinoma (microprolactinoma), a paciente foi submetida a uma segunda craniotomia. O desfecho da paciente foi de um acompanhamento médico durante 14 meses, e após, veio a óbito devido a um tromboembolismo pulmonar.

O sexto estudo (Guaraldi et al., 2012) <sup>(13)</sup> consiste em um relato de caso associado a uma revisão da literatura. A paciente era uma mulher de 27 anos, com queixa de amenorreia, galactorreia, distúrbio visual e cefaléia. Seu diagnóstico inicial foi de adenoma hipofisário secretor de prolactina (níveis de PRL não disponíveis no estudo). Primeiramente foi submetida a uma cirurgia via transesfenoidal para retirada do prolactinoma, e posteriormente foi submetida a uma craniotomia para retirada do craniofaringioma (papilar). O desfecho da paciente foi um acompanhamento médico durante 6 meses após a cirurgia, com retorno da função pituitária normal e discreta hiperprolactinemia.

O sétimo estudo (Mariotti et al., 2017) <sup>(14)</sup> é o mais recente acerca do assunto e consiste em um relato de caso. A paciente era uma mulher de 38 anos, com queixa de amenorréia, galactorrêia, apresentando acentuada hiperprolactinemia. Sua dosagem de prolactina pré operatória foi de 15.000 ng/ml. A paciente teve o diagnóstico inicial de macroprolactinoma e iniciou o tratamento com cabergolina 1,5 mg/semana. Durante o tratamento do prolactinoma, um total de 5 ressonâncias magnéticas foi realizado, e no decorrer dos exames foi notado o surgimento do craniofaringioma. A última RNM antes da cirurgia foi realizada com 4 meses de antecedência do proposto, visto o surgimento de um déficit visual súbito, o qual refletia o crescimento do craniofaringioma. A paciente referia uma leve cefaleia persistente durante anos. Foi mantido o tratamento com agonista dopaminérgico, e a paciente foi submetida a uma cirurgia transesfenoidal para retirada do craniofaringioma. Como desfecho, após a cirurgia, a paciente desenvolveu um panhipopituitarismo e deficiência de arginina-vasopressina, necessitando de terapia com hidrocortisona, levotiroxina, pílula combinada de estrogênio e progesterona, suplementação de GH e desmopressina. Foi mantido o tratamento com a cabergolina. Sua prolactina remanescente se encontrava < 10 ng/ml. Teve melhora parcial do campo visual. Dois meses depois foi realizada uma nova RNM que mostrou ausência de recorrência tanto do craniofaringioma quanto do prolactinoma.

**Tabela 1.** Caracterização geral do estudo.

<b>Caso</b>	<b>Autor e data</b>	<b>Desenho de estudo</b>	<b>País</b>
1	Shishkina et al., 1981 (8)	Relato de caso com revisão	Rússia
2	Wheatley et al., 1986 (9)	Relato de caso	Inglaterra
3	Dong et al., 1986 (10)	Relato de caso	China
4	Asari et al., 1987 (11)	Relato de caso	Japão
5	Cusimano et al., 1988 (12)	Relato de caso	Canadá
6	Guaraldi et al., 2012 (13)	Relato de caso com revisão	Itália
7	Mariotti et al., 2017 (14)	Relato de caso	Itália

**Tabela 2.** Caracterização clínica dos pacientes.

<b>Caso</b>	<b>Idade e sexo</b>	<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Diagnóstico inicial</b>	<b>Conduta inicial</b>	<b>Conduta secundária</b>
1	Homem, 57 anos	Cefaléia, diplopia e distúrbio visual	Craniofaringioma	Craniotomia	Craniotomia
2	Homem, 61 anos	Cefaléia, distúrbio visual e diminuição da libido	Craniofaringioma	Craniotomia	Biópsia estereotáxica
3	Mulher, 32 anos	Amenorréia, galactorréia e acromegalia	Adenoma hipofisário lactotrófico	Cirurgia transesfenoidal	Craniotomia
4	Homem, 47 anos	Distúrbio visual, fadiga e impotência sexual	Adenoma hipofisário lactotrófico	Cirurgia transesfenoidal	Craniotomia
5	Homem, 62 anos	Distúrbio visual e mudanças na personalidade	Craniofaringioma	Craniotomia	-
6	Mulher, 38 anos	Cefaléia intensa, distúrbio visual, amenorréia e galactorréia	Adenoma hipofisário lactotrófico	Cirurgia transesfenoidal	Craniotomia
7	Mulher, 38 anos	Amenorréia, galactorréia, cefaléia leve	Macroprolactinoma	Tratamento com carbergolina	Cirurgia transesfenoidal

**Tabela 3.** Resultados dos exames complementares.

<b>Caso</b>	<b>Níveis de prolactina</b>	<b>Aumento em relação ao LSN</b>	<b>Tipo de adenoma hipofisário</b>	<b>Tipo de craniofaringioma</b>
1	T1 277, 7 ng/mL (5908 mU/L)	39,4 vezes	Secretor de prolactina	Adamantinomatoso
2	T1 384, 5 ng/mL (8180 mU/L ) - T2 265,5 ng/mL (5650 mU/L)	54,5 - 37,7 vezes	Secretor de prolactina	-
3	-	-	Secretor de prolactina e de GH	Adamantinomatoso
4	360 ng/mL	27,7 vezes	Secretor de prolactina	-
5	T3 34 ng/mL - T1 71 ng/mL	2,7 - 5,5 vezes	Secretor de prolactina (post mortem)	Adamantinomatoso
6	-	-	Secretor de prolactina	Papilar
7	T3 15.000 ng/ml - T3 70,3 ng/ml - T2 < 10 ng/ml	750 vezes - 3,5 vezes - menor que o limite superior	Secretor de prolactina	Papilar

**Legenda:** LSN: Limite superior da normalidade. T1: Nível de prolactina pré-operatório. T2: Nível de prolactina pós-operatório. T3: Nível de prolactina no momento da suspeita diagnóstica.

**Tabela 4.** Achados radiológicos.

Caso	Achados radiológicos
1	-
2	Área de hipodensidade na região supraselar esquerda - massa crescente ocupando a fossa pituitária e se ascendendo
3	-
4	Ligeiro alargamento da sela túrcica e massa supraselar
5	Massa supraselar calcificada, parcialmente cística, com hidrocefalia
6	Lesão homogênea de 4 mm adjacente à glândula pituitária - massa de 19 x 13 mm na região supraselar, compressão de vasculatura adjacente, compressão da haste hipofisária
7	<p>7.1 - Grande massa (61 x 53 mm) com hipersinal homogêneo após o contraste na região selar, incluindo a parte caudal da haste infundibular, sem envolvimento do quiasma óptico. Também estava presente um envolvimento completo da artéria carótida interna com invasão do seio cavernoso.</p> <p>7.2 - Redução visível do tamanho do prolactinoma</p> <p>7.3 - Redução progressiva do prolactinoma. Revelou também uma pequena lesão (3.2 mm) arredondada na haste hipofisária, com sinal hipointenso e homogêneo na sequência T1 (sugestivo de craniofaringioma)</p> <p>7.4 - A massa presente na haste se torna maior, atingindo um diâmetro de 15.6 mm, com deslocamento do quiasma óptico</p> <p>7.5 - Similar ao 7.4.</p> <p>7.6 - Sem evidência de recorrência do craniofaringioma e do prolactinoma. Presença de herniação da cisterna quiasmática na cavidade selar.</p>

**Legenda:** 7.1 RNM antes do diagnóstico de prolactinoma - 7.2 RNM dois meses após o diagnóstico de prolactinoma, já em tratamento com cabergolina - 7.3 RNM sete meses após o diagnóstico. Momento da suspeita do craniofaringioma - 7.4 RNM 14 meses após o diagnóstico - 7.5 RNM 22 meses após o diagnóstico - 7.6 RNM realizada dois meses após a cirurgia

**Tabela 5.** Seguimento do paciente.

<b>Caso</b>	<b>Tempo de acompanhamento</b>	<b>Desfecho</b>
1	10 dias	Paciente evoluiu para óbito 10 dias após procedimento devido a um panhipopituitarismo
2	2 meses	Paciente evoluiu para óbito devido a uma parada cardiorrespiratória pós cirúrgica
3	-	-
4	11 meses	Boa evolução após a cirurgia
5	14 meses	Paciente evoluiu para óbito devido a um tromboembolismo pulmonar
6	6 meses	Retorno da função pituitária normal após 6 meses, discreta hiperprolactinemia. Ausência de lesão à nova RNM
7	2 meses	Paciente evoluiu com panhipopituitarismo e deficiência de arginina-vasopressina, necessitando de terapia com hidrocortisona, levotiroxina, pílula combinada de estrogênio e progesterona, suplementação de GH e desmopressina.

**Legenda:** RNM: ressonância nuclear magnética.

## Discussão

A possibilidade da ocorrência de mais de um tipo de tumor repercute nos chamados tumores de colisão, definidos como lesões neoplásicas compostas por duas ou mais populações celulares diferentes com bordas distintas <sup>(6)</sup>. O tópico geral deste estudo enfatiza a ocorrência de tumores de colisão do tipo craniofaringioma e prolactinoma, ambos intracranianos. Nesta revisão integrativa da literatura, foram encontrados um total de 6 casos de pacientes que tiveram o diagnóstico de craniofaringioma e prolactinoma.

Os craniofaringiomas são tumores intracranianos benignos, de origem epitelial, mais predominantes na população pediátrica, representando 10% de todos os tumores intracranianos infantis <sup>(1)</sup>. Foram identificados dois picos de apresentação, sendo o primeiro na infância, dos 5 aos 15 anos de idade, e o segundo entre os 45 e os 60 anos de idade <sup>(1)</sup>. A classificação dos craniofaringiomas envolve dois subtipos histológicos, os craniofaringiomas do tipo papilar e do tipo adamantinomatoso <sup>(2)</sup>. Os craniofaringiomas consistem no tipo mais heterogêneo de lesão envolvendo a região supresselar, devido aos seus componentes sólidos e císticos. Visto que são tumores que apresentam risco potencial de invasão à estruturas neurovasculares vitais, na maioria dos casos, o tratamento é cirúrgico <sup>(2)</sup>. Nos estudos analisados nesta revisão, todos os pacientes foram tratados cirurgicamente via craniotomia assim que tiveram o diagnóstico de craniofaringioma.

Os prolactinomas são tumores da classe dos adenomas hipofisários, também tumores benignos. Os tumores secretores de prolactina correspondem a 53% de todos os adenomas de hipófise <sup>(3)</sup>. Eles são classificados de acordo com o seu diâmetro, podendo ser microprolactinomas (<10 mm), macroprolactinomas (>10 mm), e também em prolactinomas gigantes (> 40 mm). Sabe-se hoje que os microprolactinomas são mais comumente encontrados em mulheres, enquanto os macroprolactinomas são mais comuns em homens <sup>(5)</sup>. O tratamento dos prolactinomas na maioria das vezes é conservador, principalmente após o surgimento das drogas agonistas dopaminérgicas, como a cabergolina e a bromocriptina, que permitem uma regressão tumoral muito eficiente e menos invasiva, sem necessidade de intervenções cirúrgicas <sup>(15)</sup>. Nos estudos analisados nesta revisão, apenas um paciente foi tratado primariamente com agonista dopaminérgico (cabergolina), isso devido ao fato de a apresentação do craniofaringioma ser posterior ao diagnóstico e tratamento do prolactinoma. O restante foi submetido à cirurgia transesfenoidal para retirada do prolactinoma.

A associação de craniofaringioma com prolactinoma pode gerar manifestações decorrentes do efeito de massa do tumor, repercutindo com cefaléia, náuseas, distúrbio visual devido à compressão do quiasma óptico <sup>(15)</sup>. Os craniofaringiomas podem se manifestar com sintomas endocrinológicos, como deficiência dos hormônios adeno-hipofisários, simulando assim, a clínica dos prolactinomas, onde os sintomas hormonais são mais proeminentes <sup>(15)</sup>. As mulheres geralmente se queixam de galactorreia, amenorreia e infertilidade. Já os homens costumam se queixar de diminuição da libido, disfunção erétil, ginecomastia e infertilidade <sup>(15)</sup>. A clínica com manifestações endócrinas é decorrente da

hiperprolactinemia (15). Todavia, a ocorrência simultânea de um craniofaringioma associado a um prolactinoma pode apresentar manifestações praticamente indistinguíveis. Nos casos apresentados, foi possível perceber a dificuldade de diagnosticar a associação dos tumores, devido ao fato que ambos são localizados na mesma região (selar e suprasselar), e geraram uma sintomatologia muito similar, apesar de terem um pico de incidência diferente.

Um estudo do tipo revisão sistemática realizado em 2006 na Coreia (16), com um total de 51 pacientes, detalhou os aspectos radiológicos que diferenciam os craniofaringiomas e os adenomas hipofisários à ressonância nuclear magnética (RNM). Nesta revisão, clinicamente os tumores se apresentaram com cefaléia, distúrbio visual e hipopituitarismo. Em contrapartida, as características radiológicas são bastante distintas e permitem um diagnóstico preciso. Aos parâmetros da RNM, os craniofaringiomas apresentaram um padrão lobulado superiormente, com sua extensão superior comprimindo o terceiro ventrículo. Além disso, o tumor apresenta componentes tanto sólidos quanto císticos, bem característicos do craniofaringioma. Há também um realce reticular da sua porção sólida ao contraste. Sobre o adenoma, à RNM eles se apresentaram com um formato de “boneco de neve”, com características sólidas e com realce homogêneo da sua porção sólida. O diagnóstico pré operatório preciso é fundamental para a melhor tomada de decisão quanto à terapêutica, sendo que os craniofaringiomas mais frequentemente requerem abordagem cirúrgica por craniotomia, enquanto os prolactinomas com mais frequência poderão ser tratados clinicamente, com agonistas dopaminérgicos, ou com abordagem cirúrgica transesfenoidal. Nos casos apresentados, foi possível perceber a dificuldade de diagnosticar a associação dos tumores, devido ao fato que ambos são localizados na mesma região (selar e suprasselar), e geraram uma sintomatologia muito similar, apesar de terem um pico de incidência diferente. Nos pacientes analisados, devido à ausência de um método padrão de exame de imagem, nenhuma das características citadas no estudo coreano foi evidenciada nos casos da revisão, mas sim características devido à presença e pelo processo expansivo dos tumores na região selar.

Nosso estudo descreveu um total de 7 pacientes, sendo 4 homens e 3 mulheres. Os pacientes apresentaram diversas manifestações clínicas, desde os efeitos de massa (cefaléia, distúrbio visual e diplopia), até os sintomas hormonais (amenorreia, galactorreia, diminuição da libido, disfunção erétil e mudanças de personalidade). Dos 7 pacientes, apenas 5 tiveram seus níveis de prolactina dosados no pré-operatório, e demonstraram aumento de pelo menos 2 vezes maiores que o limite superior da normalidade, com máximo de 54,5 vezes. Dentre os 7 estudos, 5 mostraram os resultados de exames de imagem, onde apresentaram massas suprasselares, associadas a alargamento da sela túrcica, hidrocefalia, compressão de vasculatura adjacente ou da haste hipofisária. Dos pacientes deste estudo, 3 deles tiveram o diagnóstico inicial de craniofaringioma, e por consequência, foram submetidos à craniotomia. Os outros 3 pacientes, tiveram como diagnóstico inicial o prolactinoma e foram submetidos por uma cirurgia conservadora, realizada por via transesfenoidal, 1 paciente teve diagnóstico inicial de macroprolactinoma, foi tratado com droga agonista dopaminérgica (cabergolina),

e posteriormente, após o diagnóstico de craniofaringioma, foi submetido à uma cirurgia via transesfenoidal para retirada do craniofaringioma. O estudo demonstrou que em todos os casos apresentados não houve suspeição da coexistência dos dois tumores no período pré-operatório, gerando a necessidade de reintervenções, o que pode ter contribuído para a alta morbidade e mortalidade destes pacientes. Os casos relatados incidiram ao longo de várias décadas, e foram abordados em diferentes momentos de evolução de técnicas diagnósticas, cirúrgicas e farmacológicas. Em especial a melhor disponibilidade de ferramentas laboratoriais e de diagnóstico por imagem devem contribuir para, nos dias atuais, reduzir a possibilidade de que um paciente com a colisão de craniofaringioma e prolactinoma ou outros adenomas hipofisários sofra uma cirurgia sem a prévia suspeita desta eventualidade, evitando reintervenções desnecessárias.

O presente estudo apresentou como limitações a não realização da revisão em pares, a busca somente em uma base de dados e a ausência de análise de vieses. Além disso, em se tratando do evento de incidência raríssima e escassez de trabalhos publicados e com dados recentes, gera um baixo nível de evidência. O nosso estudo, resgatando a existência desta possibilidade e ressaltando os aspectos clínicos e radiológicos que podem possibilitar esta detecção, contribui para que o médico envolvido na assistência destes pacientes leve em consideração esta hipótese diagnóstica.

## **Conclusão**

A possibilidade de coexistência de craniofaringioma e prolactinoma exige uma investigação minuciosa aos sinais e sintomas, exames laboratoriais e de imagem do paciente. Ainda que a sintomatologia seja ambígua, os achados laboratoriais e da RNM são esclarecedores e guiam o diagnóstico e o tratamento correto. A confirmação da colisão de um craniofaringioma com prolactinoma evita uma intervenção desnecessária ao paciente e minimiza a chance de complicações no curso clínico da doença. Diante disso, é essencial que o médico envolvido detecte alterações tanto endócrinas quanto funcionais do paciente, antes de um diagnóstico final e do tratamento definitivo.

## REFERÊNCIAS

1. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. **Nature Reviews Disease Primers**. 2019 Nov 7;5(1):1–19.
2. Diaz MJ, Kwak SH, Root KT, Fadil A, Nguyen A, Ladehoff L, et al. Current Approaches to Craniopharyngioma Management. **Frontiers in Bioscience-Landmark**. 2022 Dec 21;27(12):328.
3. Wildenberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. **La Presse Médicale**. 2021 Dec;50(4):104080.
4. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. 2014 Mar;58(2):118–23.
5. Shimon I. Giant Prolactinomas. **Neuroendocrinology**. 2019;109(1):51–6.
6. Bulte CA, Hoegler KM, Khachemoune A. Collision tumors: A review of their types, pathogenesis, and diagnostic challenges. **Dermatologic Therapy**. 2020 Sep 15;33(6).
7. Miyazaki T, Kowari K, Eda H, Kambara M, Maruyama R, Akiyama Y. Ten-Year Follow-Up of Collision Tumors Composed of Craniopharyngioma and Pituitary Adenoma: A Case Report and Literature Review. **Case Reports in Medicine**. 2019 Jul 17;2019:1–7.
8. Shishkina VI, Slu K, Snigireva RIa, Miakota Ae. Craniopharyngioma associated with pituitary adenoma and chordoma of Blumenbach's clivus. **Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni NN Burdenko**. 1981 Nov 1;(6):52–4.
9. Wheatley T, Clark JW, Stewart S. Craniopharyngioma with hyperprolactinaemia due to a prolactinoma. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. 1986 Nov 1;49(11):1305–7.
10. Dong Y, Song Y X, Qi W. A case of pituitary adenoma associated with craniopharyngioma. **Chinese Journal of Neurosurgery**. 1986; (2): 195.
11. Asari J, Kuniyoshi Yamanobe, Sasaki T, Yamao N, Kodama N. A case of prolactinoma associated with craniopharyngioma. **No Shinkei Geka**. 1987 Dec 1;15(12):1313–8.
12. Cusimano MD, Kovacs K, Bilbao JM, Tucker WS, Singer W. Suprasellar craniopharyngioma associated with hyperprolactinemia, pituitary lactotroph hyperplasia, and microprolactinoma Case report. **Journal of Neurosurgery**. 1988 Oct;69(4):620–3.

13. Guaraldi F, Prencipe N, di Giacomo V, Scanarini M, Gasco V, Gardiman MP, et al. Association of craniopharyngioma and pituitary adenoma. **Endocrine**. 2013 Feb 2;44(1):59–65.
14. Mariotti S, Losa M, Pietro Mortini, Saba L. The birth and rise of a craniopharyngioma: the radiological evolution of an incidental craniopharyngioma detected on serial MRI during medical treatment of a macroprolactinoma. **Clinical Case Reports**. 2017 Jan 1;5(1):14–7.
15. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2019 Apr;33(2):101290.
16. Choi SH, Kwon BJ, Na DG, Kim JH ., Han MH, Chang KH . Pituitary adenoma, craniopharyngioma, and Rathke cleft cyst involving both intrasellar and suprasellar regions: differentiation using MRI. **Clinical Radiology**. 2007 May;62(5):453–62.

### **Material suplementar 1: Chave de busca para pesquisa no Pubmed.**

1 - Craniopharyngioma OR Adamantinous Craniopharyngioma OR Adamantinous Craniopharyngiomas OR Adult Craniopharyngioma OR Adult Craniopharyngiomas OR Child Craniopharyngioma OR Child Craniopharyngiomas OR Craniopharyngioma, Adamantinous OR Craniopharyngioma, Adult OR Craniopharyngioma, Child OR Craniopharyngioma, Papillary OR Craniopharyngiomas OR Craniopharyngiomas, Adamantinous OR Craniopharyngiomas, Adult OR Craniopharyngiomas, Child OR Craniopharyngiomas, Papillary OR Neoplasm, Rathke Cleft OR Neoplasm, Rathke's Cleft OR Neoplasm, Rathkes Cleft OR Papillary Craniopharyngioma OR Papillary Craniopharyngiomas OR Rathke Cleft Neoplasm OR Rathke Pouch Tumor OR Rathke's Cleft Neoplasm OR Rathke's Pouch Tumor OR Rathkes Cleft Neoplasm OR Rathkes Pouch Tumor OR Tumor, Rathke Pouch OR Tumor, Rathke's Pouch OR Rathke's Pouch Cyst OR Rathke's Cleft Cyst

2 - Prolactinoma OR Adenoma, Lactotroph OR Adenoma, Prolactin-Secreting, Pituitary OR Adenomas, Lactotroph OR Lactotroph Adenoma OR Lactotroph Adenomas OR Macroprolactinoma OR Macroprolactinomas OR Microprolactinoma OR Microprolactinomas OR PRL Secreting Pituitary Adenoma OR PRL-Secreting Pituitary Adenoma OR PRL-Secreting Pituitary Adenomas OR Pituitary Adenoma, PRL-Secreting OR Pituitary Adenoma, Prolactin Secreting OR Pituitary Adenoma, Prolactin-Producing OR Pituitary Adenoma, Prolactin-Secreting OR Pituitary Adenomas, PRL-Secreting OR Pituitary Adenomas, Prolactin-Producing OR Pituitary Adenomas, Prolactin-Secreting OR Prolactin Producing Pituitary Adenoma OR Prolactin Secreting Pituitary Adenoma OR Prolactin-Producing Pituitary Adenoma OR Prolactin-Producing Pituitary Adenomas OR Prolactin-Secreting Pituitary Adenoma OR Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas OR Prolactinoma, Familial OR Prolactinomas OR Galactorrhea OR Amenorrhea OR Hyperprolactinemia OR Adenohypophysial OR Collision Tumors OR Combined

3 - Case Reports OR Case Histories OR Case Studies OR Case Study OR Cross-Sectional Studies OR Analyses, Cross Sectional OR Analyses, Cross-Sectional OR Analysis, Cross Sectional OR Analysis, Cross-Sectional OR Cross Sectional Analyses OR Cross Sectional Analysis OR Cross Sectional Studies OR Cross Sectional Survey OR Cross-Sectional Analyses OR Cross-Sectional Analysis OR Cross-Sectional Study OR Cross-Sectional Survey OR Cross-Sectional Surveys OR Disease Frequency Survey OR Disease Frequency Surveys OR Prevalence Studies OR Prevalence Study Studies, Cross-Sectional OR Studies, Prevalence OR Study, Cross-Sectional OR Study, Prevalence OR Survey, Cross-Sectional OR Survey, Disease Frequency OR Surveys, Cross-Sectional OR Surveys, Disease Frequency OR Case-Control Studies OR Case Base Studies OR Case Comparison Studies OR Case Control Studies OR Case Control Study OR Case Referent Studies OR Case Referent Studies OR Case-Base Studies

OR Case-Comparison Studies OR Case-Comparison Study OR Case-Compeer Studies OR Case-Control Studies, Matched OR Case-Control Studies, Nested OR Case-Control Study OR Case-Control Study, Matched OR Case-Control Study, Nested OR Case-Referent Studies OR Case-Referent Study OR Case-Referent Studies OR Case-Referent Study OR Matched Case Control Studies OR Matched Case-Control Studies OR Matched Case-Control Study OR Nested Case Control Studies OR Nested Case-Control Studies OR Nested Case-Control Study OR Studies, Case Control OR Studies, Case-Base OR Studies, Case-Comparison OR Studies, Case-Compeer OR Studies, Case-Control OR Studies, Case-Referent OR Studies, Case-Referent OR Studies, Matched OR Case-Control Studies, Nested Case-Control OR Study, Case Control OR Study, Case-Comparison OR Study, Case-Control OR Study, Case-Referent OR Study, Case-Referent OR Study, Matched Case-Control OR Study, Nested Case-Control OR Cohort Studies OR Analyses, Cohort OR Analysis, Cohort OR Closed Cohort Studies OR Closed Cohort Study OR Cohort Analyses OR Cohort Analysis OR Cohort Studies, Closed OR Cohort Studies, Historical OR Cohort Study OR Cohort Study, Closed OR Cohort Study, Historical OR Concurrent Studies OR Concurrent Study OR Historical Cohort Studies OR Historical Cohort Study OR Incidence Studies OR Incidence Study OR Studies, Closed Cohort OR Studies, Cohort OR Studies, Concurrent OR Studies, Historical Cohort OR Studies, Incidence OR Study, Closed Cohort OR Study, Cohort OR Study, Concurrent OR Study, Historical Cohort OR Study, Incidence OR Clinical Trial OR Intervention Study

4 - English [Language]

5 - #1 AND #2 AND #3 AND #4

RESULTADOS: 752

## **Material suplementar 2: Formulário de extração de dados para cada estudo.**

### 1. Características do estudo

Autor

Data

Tipo de estudo

País

### 2. Avaliação clínica dos pacientes

Idade

Sexo

Manifestações clínicas

Diagnóstico inicial

Níveis de prolactina

Conduta inicial

Achados radiológicos

Histologia / Imunohistoquímica

Conduta secundária

Tipo de craniofaringioma

Seguimento / Prognóstico

### 3. Identificação do estudo

Título

Periódico

Autores