



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

Odil Garrido Campos de Andrade

**DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DE TUMORES HIPOTALÂMICOS – REVISÃO DE LITERATURA E UM
RELATO DE CASO.**

Brasília, 2022.

Odil Garrido Campos de Andarde

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DE TUMORES HIPOTALÂMICOS – REVISÃO DE LITERATURA E UM
RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso
como requisito parcial para
obtenção do título de Especialista
em Clínica Médica, Programa de
Residência
Médica do Hospital Universitário de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Faria de Castro.

Brasília
2022

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)

ANDRADE, Odil Garrido Campos

Diagnósticos diferenciais de tumores hipotalâmicos – revisão de literatura e um relato de caso. Odil Garrido Campos de Andrade. Brasília: Programa de Residência Médica do Hospital Universitário de Brasília, 2022.

30 páginas.

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial deste Trabalho de Conclusão de Curso, desde que citada a fonte.

Odil Garrido Campos de Andrade

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DE TUMORES HIPOTALÂMICOS – REVISÃO DE LITERATURA E UM
RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica, Hospital Universitário de Brasília, Programa de Residência Médica do Hospital Universitário de Brasília.

Orientadora: Prof. Dr. Lucas Faria de Castro

Data de aprovação: 21/02/2022

RESUMO

O hipotálamo é uma pequena região do cérebro considerado o centro endocrinológico coordenador, pois realiza a conexão entre o sistema nervoso com o sistema endocrinológico. Além da conexão com o sistema endócrino através do eixo Hipotálamo – Hipofise, o hipotálamo também atua na termorregulação, na regulação da ingestão de água, no apetite e no controle do ciclo circadiano. Sendo assim, o acometimento dessa pequena área por um tumor pode acarretar em manifestações clínicas diversas. Os principais tumores que acometem o hipotálamo são: craniofaringioma, meningioma, glioma, hamartoma e teratoma. Além dos tumores, a neurosarcoideose e a esclerose tuberosa também são diagnósticos diferenciais. O presente estudo traz o caso de uma paciente, feminina com 29 anos com queixa de amenorreia, associada a ganho de peso importante sono irregular, com despertares noturnos e sonolência diurna, além de poliúria e polidipsia. Também relatava queda de cabelo e unhas quebradiças e quadros de cefaleia de forma esporádica. Realizado ressonância magnética (RM) de sela túrcica evidenciando lesão expansiva retroquiasmática e anterior aos corpos mamilares medindo cerca de 6,4x11x11. Diagnosticada com tumor de hipotálamo a esclarecer acarretando em panhipopituitarismo (redução dos níveis de TSH, FSH, LH, ACTH) e diabetes insipidus. Após a visualização de massa hipotalâmica a decisão da realização de biópsia do tumor é o passo decisivo para instituição da melhor terapêutica.

Palavras-chave: craniofaringioma, meningioma, glioma, hamartoma, teratoma, neurosarcoideose e a esclerose tuberosa.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA.....	3
3. CASO.....	4
4. DISCUSSÃO	6
5. CONCLUSÃO	18
6. REFERÊNCIAS.....	19

INTRODUÇÃO

O hipotálamo é uma pequena região central do cérebro, localizada abaixo do terceiro ventrículo e acima do quiasma óptico e da glândula pituitária(1). O Hipotálamo é considerado o centro endocrinológico coordenador, pois realiza a conexão entre o sistema nervoso com o sistema endocrinológico(2).

O funcionamento do eixo endocrinológico é dependente da ligação do hipotálamo como a hipófise, a qual é dividida em anterior (adenohipofise) e posterior (neurohipofise), tendo origens embriológicas distintas (2).

A adenohipofise surge do tecido embrionário do teto da cavidade oral, sendo produtora de hormônios (prolactina, tireotrofina, adrenocorticotrofina, GH, FSH e LH) a depender da estimulação do hipotálamo que ocorre através do sistema venoso portal (2).

Já a neurohipofise é uma extensão do tecido neural do encéfalo, formada por longos axônios vindos do hipotálamo. Na neurohipofise há o armazenamento da vasopressina e da ocitocina, não havendo produção hormonal local (2).

A estimulação da hipófise anterior é dependente da circulação venosa portal, onde recebem os hormônios liberados pelo hipotálamo e banham a hipófise anterior, permitindo que os hormônios cheguem a hipófise em altas concentrações antes de serem diluídos no sangue periférico, permitindo a produção e liberação de forma pulsátil (3).

A circulação venosa portal é formada por dois grupos de capilares os quais drenam os hormônios recém liberados pelo hipotálamo e vão em direção a adenohipofise que não possui irrigação arterial própria. (3)

Além da conexão com o sistema endócrino através do eixo Hipotálamo – Hipofise, o hipotálamo também atua na termorregulação, na regulação da ingestão de água, no apetite e no controle do ciclo circadiano (2). Tendo em vista as múltiplas funções, o acometimento dessa pequena área por um tumor pode acarretar em manifestações clínicas diversas (4).

Referente aos tumores que acometem o hipotálamo, os principais são: craniofaringioma, meningioma, glioma, hamartoma e teratoma (5). Além dos tumores, a

neurosarcoidose e a esclerose tuberosa também são diagnósticos diferenciais. Tendo como linha de diagnóstico as manifestações clínicas somada com características das imagens e confirmado após histopatológico (6).

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre os diagnósticos diferentes entre os tumores de hipotálamo e relatar um caso sem diagnóstico firmado até o momento de um tumor hipotalâmico.

METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi realizada através da busca de artigos utilizando as seguintes plataformas: PubMed, LILACS e Scielo. Os artigos selecionados foram publicados entre 1999 a 2021. As palavras chaves utilizadas foram: “hypothalamic tumor”, “craniopharyngioma”, “meningioma”, “hypothalamic glioma”, “hypothalamic hamartoma”, “teratoma”, “neurosarcoidosis” e “tuberous sclerosis”.

CASO

Paciente, feminina, atualmente com 29 anos, buscou atendimento médico aos 25 anos com queixa de amenorreia iniciado aos 19 anos (anteriormente possuía ciclo menstrual regular com menarca aos 12 anos), associada a ganho de peso importante dos 19 aos 25 anos, cerca de 50 quilos no período. Além disso queixava-se de sono irregular, com despertares noturnos e sonolência diurna, além de polaciúria e polidipsia. Também relatava queda de cabelo e unhas quebradiças e quadros de cefaleia de forma esporádica.

Em 2017 foi submetida a ressonância magnética (RM) de sela túrcica evidenciando lesão expansiva retroquiasmática e anterior aos corpos mamilares medindo cerca de 6,4x11x11 mm, apresentando isossinal em T1, T2 e Flair, associado a edema e compressão do hipotálamo, trato e quiasma óptico. Além disso foi realizado exames laboratoriais que evidenciaram TSH: 0,09, T4l: 0,8, FSH: 0,8, LH: 0,42, estradiol: 13, Prolactina: 48,11, cortisol : 3,1, sódio urinário de 24 horas: 87.

Foi diagnosticada com tumor de hipotálamo a esclarecer acarretando em panhipopituitarismo (redução dos níveis de TSH, FSH, LH, ACTH) e diabetes insipidus.

Em 2021 em acompanhamento com equipe de endocrinologia, foi repetido RM de crânio que evidenciou aumento da lesão expansiva retorquiasmatica para 9x14x14 mm e manutenção de ausencia de hipersinal. Foi realizado também RM de abdome evidenciando esteatose grau II e formações nodulares de dimensões variadas, algumas de limites mal definidos, todas com discreta impregnação pelo produto de contraste endovenoso mesma intensidade de sinal em todas as fases do pós-contraste, destacam-se duas: primeira no segmento III medindo aproximadamente 34 mm e outra no segmento IV A medindo 46 mm.

Realizado tomografia (TC) de tórax em 2021 que também evidenciou múltiplas formações císticas de paredes finas no parênquima pulmonar direito e na base do pulmão esquerdo o que sugeriu a possibilidade de linfleoangiomiomatose.

Polissonografia realizada em 2021 síndrome da apneia obstrutiva do sono de intensidade grave.

Atualmente, paciente com diagnóstico de panhipopituitarismo devido a lesão expansiva em hipotálamo de etiologia a esclarecer, em acompanhamento com endocrinologia por hipotireoidismo, hipogonadismo hipogonadotrófico, insuficiência adrenal, obesidade, dislipidemia e diabetes melitus.

Faz uso das seguintes medicações: levotiroxina 275 mcg por dia, prednisona 6 mg por dia, cabergolina 0,5 mg por semana, desmopressina intranasal 2 jatos por dia, fluoxetina 60 mg por dia, Qlaira 1 vez ao dia e glifage XR 1000 mg por dia, apresentando controle parcial dos sintomas, ainda com presença de unhas quebradiças, queda de cabelo, amenorreia e segue com ganho de peso.

DISCUSSÃO

Dentre os principais diagnósticos de tumores hipotalâmicos, encontramos: craniofaringioma, meningioma, glioma, hamartoma e teratoma cerebral. São massas expansivas com manifestações clínicas que podem se sobrepor, mas com diferenciação a partir do exame de imagem e do histopatológico após realização da biópsia.

Além dos tumores de origem do sistema nervoso central, devido aos nódulos hepáticos e pulmonares é necessário também levantar a hipótese de Tuberculose esclerosa, linfocitoma angiomatosa, sarcoidose e Doença granulomatosa.

Craniofaringioma

São tumores extra-axiais e não gliais do sistema nervoso central, raros, mas maioria benignos(6). Sua localização principal é supraselar com invasão do terceiro ventrículo, cerca de 75%. 21% acometem intra e supraselar e 4% são exclusivos da região intraselar (7).

Não há diferença de acometimento entre os sexos, constitui cerca de 1 a 3% dos tumores cerebrais em adultos e cerca de 6 a 13% dos tumores cerebrais em crianças, havendo uma distribuição de idade bimodal, diagnóstico entre 5 a 14 anos e entre 50 a 75 anos(7,8).

O crescimento do tumor é lento, sendo seu diagnóstico possível como um incidentaloma ou com a presença de sintomas referente a compressão do tumor das estruturas adjacentes(4).

Dentre as manifestações clínicas associadas ao efeito de massa, estão: cefaleia, náuseas e vômitos, alteração do campo visual a depender do local de compressão do quiasma óptico, alterações do eixo endocrinológico por acometimento da glândula pituitária, hipotálamo e hipófise, acarretando em secreção inapropriada de GH, FSH, LH, TSH e ACTH(6).

Referente as manifestações endocrinológicas as que ocorrem com maior frequência são: secreção inapropriada de GH (75%), secreção inapropriada de FSH e LH (40%), secreção inapropriada de TSH (25%) e secreção inapropriada de ACTH (25%). Além disso, outra manifestação comum é a ocorrência de diabetes insipidus (5).

Quanto a realização de exames de imagem, o padrão ouro é a realização de RM, pois possui melhor visualização dos componentes anatômicos(9). No entanto a TC também possui alta sensibilidade, principalmente em componentes sólidos que fazem parte da maioria dos craniofaringiomas, presente em 90% dos casos em crianças e 70% nos adultos (10).

As principais características da neuroimagem do craniofaringioma é a presença de componente selar ou quiasmático com calcificação distrófica, um componente cístico e/ou sólido com captação de contraste(7). Na captação de em T2 Flair pela RM há sinais heterogêneos, no componente sólido com baixo sinal devido as calcificações e hiperintensidade devido aos cistos (6).

No entanto o diagnóstico somente é firmado após realização de biopsia da lesão para avaliação histopatológica. O Craniofaringioma possui duas classificações histológicas, sendo: adamantinomatosa e o papilar. O adamantinomatosa possui epitélio escamoso tendo presente calcificações e conteúdo cístico rico em colesterol. Já o papilar apresenta cistos ricos em vegetações e composto de epitélio pavimentar simples (11).

O tratamento do carionafingioma é controverso, possui duas abordagens gerais: cirurgia agressiva com ressecção completa ou abordagem cirúrgica mais conservadora com uso de radioterapia (RT) na doença residual (12).

A escolha da terapêutica leva em conta idade, comorbidades, tamanho do tumor, regiões acometidas e sobretudo o risco das complicações. Especialmente a cirurgia radical, mesmo apresentando melhor controle tumoral, possui alto risco de sequelas das funções visuais, endócrinas e cognitivas. Sendo assim, geralmente opta-se por realizar cirurgia mais conservadora com menos prejuízos funcionais, associada a radioterapia. Por vezes, em casos de poucas manifestações clínicas a conduta expectante também é uma opção (11).

Meningioma

Meningioma é o tumor primário do sistema nervoso central mais comum, sendo responsável por 35 a 40% de todos os tumores cerebrais primários (13). Sua incidência aumenta conforme a idade, com média de diagnóstico aos 65 anos, sendo raro o

acometimento em crianças, exceto as portadores de síndromes hereditárias como neurofibromatose tipo 2 ou antecessores de exposição a RT (14).

O acometimento do sexo feminino em relação ao masculino na população adulta é de 3 para 1, sendo explicado pela maior expressão de receptores de progesterona na superfície das células do meningioma, estando associado também a pacientes obesos por maior exposição hormonal. Outros fatores de risco conhecidos são: presença de neurofibromatose tipo 2 e exposição prévia a radiação (14).

Quanto a localização o meningioma pode crescer em qualquer local da dura-mater, mas ocorre principalmente próximo ao crânio e em locais com dobras da dura-mater. De forma mais rara pode ocorrer no nervo óptico sendo diagnóstico diferencial de demais tumores hipotalâmico, e no plexo coroide (15).

A apresentação clínica é determinada a partir do local de crescimento, por compressão das estruturas adjacentes. Por possuir o crescimento extremamente lento, geralmente são assintomáticos ou geram mínimos sintomas (16).

Dentre as manifestações clínicas, estão: convulsões e sintomas focais a depender do local de crescimento, como alterações visuais se compressão do nervo óptico, perda progressiva da audição e do olfato se compressão do cerebelo e ponte ou compressão do trato olfatório, alterações do estado mental se compressão do lobo frontal e fraqueza se compressão de área motora (14).

O meningioma pode ser visualizado tanto pela TC quanto pela RM. Quando utilizado a RM é visto imagem extra-axial de base dural iso ou hipointensa em relação a substância cinzenta em T1 e iso ou hipertintensa em T2. Geralmente com realce homogêneo pelo contraste, mostrando espessamento dural marginal que diminui periféricamente, conhecido como sinal da cauda (17).

Já na tomografia é visto massa extra-axial bem definida, de contornos lisos podendo apresentar calcificações ou multilobulados. Com a aplicação de contraste visualiza-se hiperdensidade homogênea (18).

O diagnóstico final de meningioma é dado a partir do histopatológico, no entanto a história clínica e uma imagem sugestiva é suficiente para seguir com o tratamento empírico, tendo em vista o risco da biópsia em causar déficits neurológicos (18).

O tratamento por sua vez tem como opções: retirada cirúrgica, sendo o preferível pois possui maior chance de cura e menor risco de recidiva, mas o local de acometimento do tumor e as estruturas adjacentes são determinantes para essa escolha tendo em vista as sequelas neurológicas que podem ser geradas (19). Outra opção é realização de radioterapia. Já em casos de recorrência a terapia hormonal com o uso de antagonista da progesterona é eficaz (14).

Hamartoma

Hamartomas hipotalâmicos são tumores raros com incidência de 1 caso a cada 100 mil, com predominância moderada no sexo masculino e em crianças. Seu tecido é derivado do tecido normal do hipotálamo, no entanto apresenta distribuição anormal de neurônios e das células da glia e geralmente não apresenta comportamento neoplásico (20).

A principal manifestação clínica do Hamartoma é a apresentação de crises convulsivas, que ocorrem geralmente na infância, mas pode se apresentar no período neonatal e mais tardiamente na adolescência (21). As crises convulsivas são explicadas pela distribuição anormal dos neurônios e das células da glia dentro do hamartoma, servindo de foco epileptogênico (22).

Além dos quadros convulsivos, os hamartomas também são associados a puberdade precoce, distúrbios do comportamento e declínio cognitivo progressivo. Mas vale ressaltar que a sintomatologia é totalmente ligada ao tamanho do tumor e a compressão das estruturas adjacentes (23).

O diagnóstico é realizado somando a história clínica, exames de imagem e confirmado a partir do histopatológico através da biópsia (21). O eletroencefalograma (EEG) é muito limitado nesses casos, pois a detecção do foco epileptogênico é dificultada pela localização do hipotálamo, estando normal na maior parte das vezes, quando alterado apresenta depressão da linha de atividade cerebral basal (20).

A TC revela massa sem realce, isodensa ao parênquima cérebro normal. Por sua vez, a RM é considerada o padrão ouro, em T1 apresenta massa com sinal hipointenso em relação a massa cinzenta e em T2/flair hiperintenso. O grau de hiperintensidade em T2 é diretamente relacionado a proporção de tecido glial versus tecido neuronal na lesão. Além disso, outra característica importante é que após a administração de contraste, não há aumento, pois o hamartoma não rompe a barreira hematoencefálica(20,21).

O histopatológico do hamartoma é composto de neurônios e células da glia normais. No entanto há alteração na citologia e na distribuição celular (24).

O tratamento cirúrgico nos casos de hamartoma apresentam bons resultados com pouco acometimento do tecido hipotalâmico saudável(22)(22)(21). Outra opção terapêutica é a realização de radioterapia. A escolha do tratamento deve ser levado em consideração o tamanho do tumor, sua localização e o desejo do paciente (22).

Glioma

Os gliomas são responsáveis por 30% dos tumores no parênquima cerebral. O termo glioma é referente a tumores que possuem características histológicas semelhantes às células gliais normais.(25,26)

A distribuição por sexo é semelhante, sendo estimado 5 casos a cada 100 mil homens e 4 casos a cada 100 mil mulheres, com diagnóstico sendo realizado na idade adulto, entre a terceira e quinta década, com média aos 36 anos (26).

A classificação atual dos gliomas leva em consideração o tempo de evolução e as características histopatológicas, além de parâmetros moleculares. São divididos em baixo grau (grau I e II) aqueles com crescimento lento, correspondendo a minoria – cerca de 20% - e de alto grau (Grau III e IV) com crescimento rápido sendo responsáveis por 80% de todos os gliomas (27) . Quanto as características histológicas são divididos em glioblastoma, astrocitoma, oligodendroglioma e ependimomas (28).

Os gliomas de baixo grau, possuem crescimento lento e indolente, progredindo de meses a anos. Já os gliomas de alto grau geralmente progridem ao longo de dias a semanas com maior sintomatologia (29).

Dentre as manifestações clínicas relacionadas aos gliomas, estão: cefaleia, convulsões, déficits focais a depender das estruturas em que o tumor está comprimido (fraqueza, perda sensorial, afasia e disfunção visual), déficit cognitivo e aumento da pressão intracraniana (28).

A RM com contraste é o padrão ouro para a avaliação dos gliomas. A imagem da RM dos gliomas de alto grau evidenciam massa hipointensa em T1, podendo estar associado a edema vasogênico com imagem hiperintensa na substância branca em T2/FLAIR. Além disso, a borda costuma possuir realce espesso com falta de realce no centro, indicando necrose central. Já nos gliomas de baixo grau, geralmente aparecem como T2 hiperintenso e o edema vasogênico costuma estar ausente (30).

O diagnóstico é firmado após análise do histopatológico, sendo fundamental para realização da biopsia o bom planejamento da localização a partir da RM, para evitar sequelas do procedimento (31).

O tratamento depende da classificação do glioma, estando como opções a cirurgia, radioterapia, quimioterapia e observação em alguns casos de glioma de baixo grau (32).

Teratoma

Os teratomas são tumores geralmente sólidos que se originam de células embrionárias, em sua maior parte encontram-se nas regiões anexiais (ovários ou testículos), no entanto há apresentações raras ocorrendo na região cerebral (33).

Os teratomas cerebrais também são conhecidos como tumores de células germinativas extragonadais, que possuem como principal localização a glândula pineal, região hipotalâmica e terceiro ventrículo, acometendo principalmente crianças e raramente adultos. Quanto a distribuição de sexo, os teratomas cerebrais acometem predominantemente o sexo masculino em uma relação de 3:1 (34,35).

Podem ser classificados em teratoma imaturo e maduro, teratoma com transformação maligna a partir das características histológicas (35).

As manifestações clínicas dependem da localização do tumor, podendo gerar os mesmos sintomas do craniofaringioma. Quando acomete glândula pineal e região hipotalâmica os sintomas com maior incidência são retardo do crescimento, diabetes insípido e hidrocefalia, a qual pode cursar com cefaleia, náuseas, vômitos e sonolência (36).

A RM é o padrão ouro de exame de imagem, com elevada sensibilidade. Na RM os teratomas intracranianos aparecem isointensos ou hipointensos nas sequências T1 e hiperintensos nas sequências T2. Esses tumores geralmente mostram realce homogêneo com gadolínio ou realce heterogêneo se cistos estiverem presentes (37).

O diagnóstico definitivo só é realizado a partir da análise histopatológica, sendo essencial para definição terapêutica. A depender do tipo histológico possui ótima resposta a radioterapia, podendo associar quimioterapia adjuvante. Já em outros subtipos, a cirurgia torna-se melhor opção (38).

Esclerose Tuberosa

Conhecida também como Síndrome de Bouverville-Pringle, é uma doença neurocutânea hereditária autossômica dominante, rara, acometendo cerca de 1 a cada 5 a 10 mil nascidos vivos. Diagnóstico geralmente realizado após os 15 anos, com predomínio pelo sexo feminino. Caracteriza-se por múltiplos hamartomas benignos do cérebro, olhos, coração, pulmão, fígado, rim e pele (39).

Os genes comumente alterados são o TSC1 e TSC2, a teoria atual apoia que os genes TSC são supressores de tumor, com a sua inativação ou alteração, há formação dos hamartomas (40).

A maioria dos pacientes com Esclerose tuberosa apresentam epilepsia, também possuem como característica clínica comum: déficit cognitivo, dificuldade de aprendizagem, autismo, problemas comportamentais e dificuldades psicossociais. Além das manifestações neurológicas que são ocasionadas pelos tumores cerebrais, também, ocorre manifestações

dermatológicas e acometimentos de rins, coração, olhos, pulmão e fígado caso ocorra formação tumoral local (41).

As manifestações dermatológicas ocorrem em 80 a 95% dos pacientes. Sendo as principais: máculas hipopigmentadas, angiofibromas, manchas de Shagreen e placa fibrosa marrom distinta na testa. As lesões dermatológicas possuem baixo risco de malignizar, apresentando crescimento durante a puberdade e após tendem a se estabilizar (42).

Dentre as manifestações pulmonares, a Esclerose tuberosa é indistinguível da fibrose intersticial difusa conhecida como linfangioleiomiomatose (LAM). A LAM é caracterizada por doença pulmonar cística que pode resultar em limitação significativa da função pulmonar, podendo acarretar em dispneia e evolução para pneumotórax. Sendo mais comum no sexo feminino (43).

Na TC de tórax, o pulmão acometido por LAM apresenta múltiplos cistos bilaterais e com paredes finas, além de poderem estar associados a hiperplasia de pneumócitos micronodular multifocal (44).

O diagnóstico pode ser feito através de critérios clínicos ou por meios de testes genéticos quando disponíveis. Os critérios clínicos incluem: máculas hipomelanóticas, angiofibromas ou paca cefálica fibrose, fibromas ungueais, Sagreen, múltiplos hamartomas retinianos, displasias corticais, nódulos subependimários, astrocitoma de células gigantes, rabdomioma cardíaco, linfangioleiomiomatose, angiomiolipomas, fossas do esmalte dentário, fibromas introrais, patch acrômico de retina, múltiplos cistos renais e hamartomas não renais. Duas características clínicas principais, ou uma clinica principal somado a duas clinicas menores define o diagnóstico de Tuberoze esclerose (45).

O tratamento é direcionado para as manifestações apresentadas por cada paciente, tendo em vista que a clínica é diversa pelas várias possibilidades de formação e locais de crescimento do hamartoma (45).

Sarcoidose neurológica

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica de etiologia ainda desconhecida, caracterizada pela presença de granulomas não caseosos nos órgãos acometidos, sendo os principais: pulmão, trato gastrointestinal e cérebro (46).

A prevalência varia a depender da região, mas estima-se cerca de 50 a 160 casos por 100 mil habitantes. Acomete principalmente adultos jovens e possui maior prevalência no sexo masculino (46).

Clinicamente quando há acometimento pulmonar se apresenta como doença pulmonar intersticial difusa, mas também pode ocorrer pneumotórax, espessamento pleural, quilotórax e hipertensão pulmonar. Os sintomas respiratórios mais comuns são: tosse, dispneia e dor torácica. No entanto o exame físico costuma se apresentar normal, por vezes se acometimento brônquico pode apresentar sibilos (47).

Como manifestação mais rara, ocorrendo de 5 a 10% dos casos, há a ocorrência de neurossarcoidose. A neurossarcoidose pode afetar qualquer porção do sistema nervoso central ou periférico, mas acomete principalmente o nervo óptico, hipotálamo ou hipófise, cérebro e medula e por fim nervos periféricos (48).

O envolvimento hipotalâmico promove disfunção no eixo endocrinológico, pois a formação do granuloma não caseoso no hipotálamo promove inflamação e destruição dos axônios que formam a neurohipófise, além de desregular a produção hormonal hipotalâmica e conseqüentemente desregulação do estímulo da adenohipófise (48).

As principais manifestações clínicas da neurossarcoidose incluem: poliúria, polidipsia, alteração do ciclo circadiano e da libido. Além disso pode cursar com pan-hipopituitarismo (49).

A abordagem diagnóstica inclui exames laboratoriais que podem estar ou não alterados, não possuindo exame específico. Pode apresentar anemia, leucopenia, hiperuricemia, elevação de fosfatase alcalina e elevação de proteína C reativa. A dosagem de enzima conversora de angiotensina sérica (ECA) está aumentada em cerca de 75% dos pacientes com sarcoidose, no entanto possui baixa sensibilidade e especificidade, possuindo valor de monitoramento e diagnóstico obscuro (50).

Além dos exames laboratoriais, a TC de tórax auxilia, demonstrando linfadenopatia hilar e mediastinal, espessamento broncovascular, nódulos ao longo dos brônquios, opacidade em vidro fosco e fibrose com distorção da arquitetura (49). Já para a avaliação da neurosarcoidose, a RM é a mais indicada que evidencia realce meníngeo e parenquimatoso sugestivo de inflamação, além de múltiplos nódulos cerebrais que podem acometer qualquer parte do sistema nervoso central ou periférico, assim como hipófise e hipotálamo (51).

O tratamento é baseado no uso de glicocorticoides na tentativa de reduzir o nível de inflamação da doença granulomatosa. Terapias alternativas com o uso de imunomediadores como o micofenolato, mofetil, azatioprina e metotrexato são considerados, mas ainda não possuem evidências científicas significativas (49).

DIAGNÓSTICOS MAIS PROVÁVEIS

Levando em consideração os dados presentes na literatura dos possíveis diagnósticos diferenciais e o caso clínico atual, demonstra-se na tabela 1 o comparativo referente a incidência, características clínicas, crescimento do tumor e características da RM.

O caso atual trata-se de paciente feminina, jovem, com sintomas iniciados aos 19 anos, apresentando manifestações clínicas sugestivas de acometimento hipotalâmico, podendo ser por destruição da comunicação hipotálamo – hipófise devido à destruição dos neurônios que conectam o hipotálamo a neurohipofise, assim como possível compressão, trazendo um panhipopituitarismo, acompanhado de obesidade e diabetes.

Referente a incidência dentre os diagnósticos principais seguindo a literatura atual estariam: carcioma, meningioma, glioma e esclerose tuberosa. O Hamartoma por ser predominante em homens e possuir diagnóstico principalmente na infância se torna menos suspeito, além de possuir um crescimento acelerado, assim como o teratoma que possui crescimento acelerado e é acompanhado muitas vezes por puberdade precoce. A neurosarcoidose acomete principalmente o sexo masculino.

Quanto ao quadro clínico, o caso traz manifestações clínicas associado a disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário, tanto por efeito de massa, quanto por destruição da haste

neuronal. Não há relatos de convulsão, diminuindo a possibilidade de hamartoma, gliomas e esclerose tuberosa, que apresentam como principal manifestação clínica as convulsões.

Em relação a velocidade de crescimento tumoral, de 2017 a 2021 o crescimento tumoral foi de 6,4x11x11mm para 9x14x14 mm, demonstrando crescimento lento, compatível com craniofaringioma, meningioma, glioma de baixo grau e tuberosa esclerosa.

Já em relação as características da RM , a paciente apresenta lesão expansiva retroquiasmática e anterior aos corpos mamilares medindo cerca de 6,4x11x11 mm, apresentando isossinal em T1, T2 e Flair, associado a edema e compressão do hipotálamo, tratos e quiasma óptico. Imagem sugestiva principalmente de meningioma e teratoma.

Sendo assim, o diagnóstico para ser definitivo necessita de estudo histopatológico a partir da realização de biopsia, tendo em vista que a epidemiologia, características clínicas e de imagem se sobrepõe em todos os diagnósticos diferenciais demonstrados.

No entanto, a realização de biopsia em área nobre como o cérebro pode trazer sequelas irreversíveis, ocorrendo em uma taxa de 1,1 a 12,1%. As principais complicações são hemorragia subaracnoide, intracerebral e intraventricular, déficits neurológicos transitórios ou definitivos e edema no local da biopsia podendo gerar sintomas compressivos (52). Sendo essencial a escolha da realização em conjunto com a paciente, avaliando riscos e benefícios.

Atualmente paciente não deseja realizar a biopsia devido aos riscos. Sendo assim, foi optado por tratamento das manifestações presentes do panhipotuitarismo seguimento observacional.

	Caso	Craniofaringioma	Meningioma	Hamartoma	Glioma	Teratoma	Neurosarcoidose
Epidemiologia	Mulher jovem, com sintomas iniciados aos 19 anos.	Sem diferenciação quanto ao sexo. Distribuição bimodal, diagnóstico entre 5 a 14 anos e entre 50 a 75 anos	Predominante no sexo feminino 3:1. Média de diagnóstico aos 65 anos.	Predominante no sexo masculino. Diagnóstico geralmente realizado na infância.	Sem diferenciação quanto ao sexo. Diagnóstico entre a terceira e quinta década de vida.	Predominantemente no sexo masculino. Diagnóstico geralmente na infância.	Predominante no sexo masculino. Diagnóstico geralmente na adolescência.
Quadro clínico	Amenorréia, ganho de peso, insônia, poliúria, polidipsia, queda de cabelo, unhas quebradiças e cefaleia.	Cefaleia, náuseas e vômitos, alteração do campo visual a depender do local de compressão do quiasma óptico, alterações do eixo endocrinológico.	Convulsões e sintomas focais, alterações visuais se compressão do nervo óptico, perda progressiva da audição e do olfato se compressão do cerebelo e ponte ou compressão do trato olfatório, alterações do estado mental se compressão do lobo frontal e fraqueza se compressão de área motora	Crises convulsivas, puberdade precoce, distúrbios do comportamento e declínio cognitivo progressivo.	Cefaleia, convulsões, déficits focais a depender das estruturas em que o tumor está comprimido (fraqueza, perda sensorial, afasia e disfunção visual), déficit cognitivo e aumento da pressão intracraniana.	Cefaleia, náuseas e vômitos, alteração do campo visual a depender do local de compressão do quiasma óptico, alterações do eixo endocrinológico, retardo do crescimento, diabetes insípido e hidrocefalia.	Tosse, dispnéia e dor torácica, alterações do eixo endocrinológico, poliúria, polidipsia, alteração do ciclo circadiano e da libido.
Crescimento do tumor	Lento	Lento	Lento	Moderado a rápido	20% crescimento lento e 80% crescimento rápido	Moderado a rápido	Moderado a rápido
RM	Lesão expansiva retroquiasmática e anterior aos corpos mamilares medindo cerca de 6,4x11x11 mm, apresentando isossinal em T1, T2 e Flair, associado a edema e compressão do hipotálamo, tratos e quiasma óptico.	Geralmente acomete região selar ou do quiasma óptico, com calcificação distrófica, havendo componente sólido/cístico, com sinais heterogêneos na captação em T2 flair	Pode ocorrer em qualquer local da Duramater, demonstra imagem extra-axial de base dural iso ou hipointensa em relação a substância cinzenta em T1 e iso ou hipertensa em T2	Evidencia em T1 massa hipointensa em relação a massa cinzenta e em T2/flair hiperintenso	Gliomas de alto grau evidenciam massa hipointensa em T1, podendo estar associado a edema vasogênico com imagem hiperintensa na substância branca em T2/FLAIR. Gliomas de baixo grau, geralmente aparecem como T2 hiperintenso e o edema vasogênico costuma estar ausente.	Isointensos ou hipointensos nas sequências T1 e hiperintensos nas sequências T2.	realce meníngeo e parenquimatoso sugestivo de inflamação, além de múltiplos nódulos cerebrais

Tabela 1 – Comparação das características de incidência, quadro clínico, crescimento tumoral e RM dos diagnósticos diferenciais com o caso clínico.

CONCLUSÃO

Os tumores hipotalâmicos em sua maioria possuem diagnóstico atrasado devido as manifestações clínicas não serem específicas. Após a visualização de massa hipotalâmica por exame de imagem, preferencialmente RM, outro embate significativo vem à tona, que são as delimitações do risco e benefício da realização da biopsia da lesão para instituição da melhor terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Watts AG. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The structure of the neuroendocrine hypothalamus: the neuroanatomical legacy of Geoffrey Harris. *J Endocrinol* [Internet]. 2015 Aug;226(2):T25–39. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/226/2/T25.xml>
2. Gabriela Pop M, Crivii C, Opincariu I. Anatomy and Function of the Hypothalamus. In: *Hypothalamus in Health and Diseases* [Internet]. IntechOpen; 2018. Available from: <https://www.intechopen.com/books/hypothalamus-in-health-and-diseases/anatomy-and-function-of-the-hypothalamus>
3. Drummond JB, Martins JCT, Soares MMS, Dias EP. Alterações da haste hipofisária e suas implicações clínicas. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2003 Aug;47(4):458–66. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400018&lng=pt&tlng=pt
4. Müller HL. The Diagnosis and Treatment of Craniopharyngioma. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2020;110(9–10):753–66. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/504512>
5. Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2007 Dec 10;2(1):18. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-2-18>
6. Carapeba RP, Gobbo GR, Oliveira E, Pasquini CA, Nóbrega AO, Santos LR dos, et al. Craniopharyngiomas: A literature review. *JBNC - J Bras Neurocir* [Internet]. 2020 Nov 20;31(4):336–41. Available from: <https://jbnc.emnuvens.com.br/jbnc/article/view/1913>
7. Jane JA, Laws ER. Craniopharyngioma. *Pituitary* [Internet]. 2006 Dec 31;9(4):323–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-006-0413-8>
8. Garrè ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2007 Aug;19(4):471–9. Available from:

<https://journals.lww.com/00008480-200708000-00016>

9. Juratli TA, Jones PS, Wang N, Subramanian M, Aylwin SJB, Odia Y, et al. Targeted treatment of papillary craniopharyngiomas harboring BRAF V600E mutations. *Cancer* [Internet]. 2019 Sep 17;125(17):2910–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.32197>
10. TORRES LFB, REIS FILHO JS, MONTEMÓR NETTO MR, DELLÉ LAB, SLUMINSKY BG, FAORO LN, et al. Craniofaringiomas: achados clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos de 25 casos. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 1999 Jun;57(2A):255–60. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1999000200014&lng=pt&tlng=pt
11. Bordallo MAN, Ferreira RM, Bulzico DA. Atualização terapêutica no tratamento dos craniofaringiomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2011 Nov;55(8):520–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000800004&lng=pt&tlng=pt
12. Lober RM, Harsh GR. A Perspective on Craniopharyngioma. *World Neurosurg* [Internet]. 2013 May;79(5–6):645–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2012.10.064>
13. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* [Internet]. 2010 Sep 7;99(3):307–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-010-0386-3>
14. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2008 Aug;67(2):153–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104084280800022X>
15. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet* [Internet]. 2004 May;363(9420):1535–43. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1062-2_9
16. Niiro M. Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2000 Jan 1;68(1):25–8. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.68.1.25>
17. Zhang H, Rödiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology* [Internet]. 2008 Jun 1;50(6):525–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-008-0373-y>
 18. Nowosielski M, Galldiks N, Iglseder S, Kickingereider P, von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol* [Internet]. 2017 Nov 29;19(12):1588–98. Available from: <http://academic.oup.com/neuro-oncology/article/19/12/1588/3837014>
 19. Liu Y, Li F, Zhu S, Liu M, Wu C. Clinical Features and Treatment of Meningiomas in Children: Report of 12 Cases and Literature Review. *Pediatr Neurosurg* [Internet]. 2008;44(2):112–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/113112>
 20. Alomari SO, Houshiemy MNE, Bsat S, Moussalem CK, Allouh M, Omeis IA. Hypothalamic hamartomas: A comprehensive review of the literature – Part 1: Neurobiological features, clinical presentations and advancements in diagnostic tools. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2020 Oct;197(April):106076. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106076>
 21. Wang B, Ma J. The diagnosis and management of hypothalamic hamartomas in children. *Chinese Neurosurg J* [Internet]. 2016 Dec 18;2(1):29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s41016-016-0047-2>
 22. Díaz-Martínez JA, Arenas-Ruiz JA, Quezada-Bautista AA, Rodríguez-Ascuntar JF, Gutiérrez-Aceves GA. Hypothalamic Hamartomas: A Review. *JSM Pediatr Neurol*. 2017;1(1):1005.
 23. Díaz-Martínez JA, Arenas-Ruiz JA, Quezada-Bautista AA, Rodríguez-Ascuntar JF, Gutiérrez-Aceves GA. Hypothalamic Hamartomas: A Review. *JSM Pediatr Neurol*. 2017;1(1):1005.

24. Coons SW, Rekate HL, Prenger EC, Wang N, Drees C, Ng Y, et al. The Histopathology of Hypothalamic Hamartomas. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2007 Feb;66(2):131–41. Available from: <https://academic.oup.com/jnen/article-lookup/doi/10.1097/nen.0b013e3180302090>
25. Baldi I, Loiseau H. Epidemiology of Primary Brain Tumors. In: *Tumors of the Central Nervous System, Volume 4* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012. p. 3–13. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-1706-0_1
26. Rodrigues Pereira EL, Rodrigues DB, Carvalho Viegas ML, Hermes Junior M de N, Rodríguez Burbano RM. Epidemiologia dos gliomas no estado do Pará – Parte I (2000-2006). *Arq Bras Neurocir Brazilian Neurosurg* [Internet]. 2012 Dec 11;31(04):200–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1625709>
27. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016 Jun 9;131(6):803–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-016-1545-1>
28. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol* [Internet]. 2017 Dec 31;135(3):571–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-017-2607-5>
29. Posti JP, Bori M, Kauko T, Sankinen M, Nordberg J, Rahi M, et al. Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2015 Feb;131(2):88–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12285>
30. Lim-Fat MJ, Song KW, Iorgulescu JB, Andersen BM, Forst DA, Jordan JT, et al. Clinical, radiological and genomic features and targeted therapy in BRAF V600E mutant adult glioblastoma. *J Neurooncol* [Internet]. 2021 May 1;152(3):515–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03719-5>
31. Smith C, Ironside JW. Diagnosis and pathogenesis of gliomas. *Curr Diagnostic Pathol*

- [Internet]. 2007 Jun;13(3):180–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968605307000336>
32. Camargo J. The Systemic Treatment of Glioma. In: Primary Intracranial Tumors [Internet]. IntechOpen; 2019. p. 1–16. Available from: <https://www.intechopen.com/books/primary-intracranial-tumors/the-systemic-treatment-of-glioma>
 33. Poynter JN, Fonstad R, Tolar J, Spector LG, Ross JA. Incidence of intracranial germ cell tumors by race in the United States, 1992–2010. *J Neurooncol* [Internet]. 2014 Nov 3;120(2):381–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-014-1562-7>
 34. Ng EW, Porcu P, Loehrer PJ. Sacrococcygeal teratoma in adults. *Cancer* [Internet]. 1999 Oct 1;86(7):1198–202. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19991001\)86:7%3C1198::AID-CNCR14%3E3.0.CO;2-M](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0142(19991001)86:7%3C1198::AID-CNCR14%3E3.0.CO;2-M)
 35. Gittleman H, Cioffi G, Vecchione-Koval T, Ostrom QT, Kruchko C, Osorio DS, et al. Descriptive epidemiology of germ cell tumors of the central nervous system diagnosed in the United States from 2006 to 2015. *J Neurooncol* [Internet]. 2019 Jun 25;143(2):251–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03173-4>
 36. Sethi R V., Marino R, Niemierko A, Tarbell NJ, Yock TI, MacDonald SM. Delayed Diagnosis in Children with Intracranial Germ Cell Tumors. *J Pediatr* [Internet]. 2013 Nov;163(5):1448–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.024>
 37. Liang L, Korogi Y, Sugahara T, Ikushima I, Shigematsu Y, Okuda T, et al. MRI of intracranial germ-cell tumours. *Neuroradiology* [Internet]. 2002 May 5;44(5):382–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-001-0752-0>
 38. Jensen AW, Issa Laack NN, Buckner JC, Schomberg PJ, Wetmore CJ, Brown PD. Long-Term Follow-Up of Dose-Adapted and Reduced-Field Radiotherapy With or Without Chemotherapy for Central Nervous System Germinoma. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2010 Aug;77(5):1449–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609027709>

39. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2008 Aug;372(9639):657–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608612799>
40. Hodges AK. Pathological mutations in TSC1 and TSC2 disrupt the interaction between hamartin and tuberin. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2001 Dec 1;10(25):2899–905. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/10.25.2899>
41. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Jul;14(7):733–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00069-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00069-1)
42. Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michałowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* [Internet]. 1998 Dec;37(12):911–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-4362.1998.00495.x>
43. MOSS J, AVILA NA, BARNES PM, LITZENBERGER RA, BECHTLE J, BROOKS PG, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Lymphangiomyomatosis (LAM) in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Aug 15;164(4):669–71. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.164.4.2101154>
44. FRANZ DN, BRODY A, MEYER C, LEONARD J, CHUCK G, DABORA S, et al. Mutational and Radiographic Analysis of Pulmonary Disease Consistent with Lymphangiomyomatosis and Micronodular Pneumocyte Hyperplasia in Women with Tuberous Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Aug 15;164(4):661–8. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.164.4.2011025>
45. DiMario FJ, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2015 Jun;62(3):633–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.005>
46. Arkema E V., Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence,

- prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2020 Sep;26(5):527–34. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MCP.0000000000000715>
47. BAUGHMAN RP, TEIRSTEIN AS, JUDSON MA, ROSSMAN MD, YEAGER H, BRESNITZ EA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Nov 15;164(10):1885–9. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.164.10.2104046>
 48. Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *QJM An Int J Med* [Internet]. 2009 Jul;102(7):449–60. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcp042>
 49. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: A study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009 Mar 1;80(3):297–304. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2008.151977>
 50. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung* [Internet]. 2016 Feb 13;194(1):91–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00408-015-9826-3>
 51. Zajicek JP. Central nervous system sarcoidosis diagnosis and management. *QJM* [Internet]. 1999 Feb 1;92(2):103–17. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/92.2.103>
 52. Pittella JEH. Biópsia estereotáxica no diagnóstico de tumores cerebrais e lesões não-neoplásicas: indicações, acurácia e dificuldades diagnósticas. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2008 Oct;44(5):343–54. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442008000500006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt