

Macroprolactinoma invasivo assintomático em paciente do sexo masculino

Invasive asymptomatic macroprolactinoma in a male patient

Flávia Regina de Oliveira*, Juliana Dean Gomes*, Luciana Alves Moreira*,
Maria Angela Zaccarelli Marino**, Thaís Octávio de Oliveira*

Resumo

Os tumores da hipófise anterior podem ser funcionantes e não-funcionantes. Dos funcionantes, existem os prolactinomas (micro e macroadenomas) que assumem diferentes expressões clínicas nos diferentes sexos. Na mulher, o microprolactinoma é o mais prevalente e pequenas elevações da prolactina (PRL) freqüentemente causam amenorréia e/ou galactorréia, levando a um diagnóstico precoce. Nos homens, as primeiras manifestações são: diminuição da libido e disfunção erétil, que por serem insidiosos levam a um diagnóstico tardio. Neles, são comuns os macroprolactinomas e a procura do médico costuma ser por queixa de alteração visual. Neste relato de caso, o paciente, do sexo masculino, assintomático, apresentava 24.000 $\eta\text{g/mL}$ de PRL. Após tratamento com cabergolina 0,5 mg em dias alternados, apresentava 16 $\eta\text{g/mL}$ e a ressonância magnética revelou redução de 50% do tumor após 60 dias de tratamento. Após um ano de seguimento, o paciente apresenta 23 $\eta\text{g/mL}$ de PRL e redução de mais 10% da massa tumoral à ressonância magnética, mantendo o tratamento, totalizando 55% da massa tumoral em um ano. Conclui-se, portanto, que os macroprolactinomas invasivos podem se apresentar assintomáticos, independentemente do seu tamanho e dosagem dos níveis séricos de prolactina, sendo o tratamento medicamentoso a melhor opção, quando o paciente não apresenta alterações na campimetria visual.

Unitermos

Hipófise; macroprolactinoma; microprolactinoma; cabergolina.

Abstract

The anterior pituitary tumors can be secreting tumors or not secreting ones. Most of the secreting ones are prolactinomas (micro-and macroprolactinomas), very important because

they present different clinical expressions in women and men. It occurs because in women, minor elevations in prolactin (PRL) levels lead to symptoms of ovulatory dysfunction and/or galactorrhoea, leading to early diagnosis. In men, the firsts manifestations are decreased libido and erectile dysfunction. Because of the insidious nature of these symptoms, diagnosis is often delayed. The majority of men present macro and women, micro. In men, visual disturbance is the reason that makes them look for the physician. The patient, male, asymptomatic, presented 24000 $\eta\text{g/mL}$ of prolactin. He was treated with cabergoline, resulting in decrease of this level to 16 $\eta\text{g/mL}$ and the magnetic resonance imaging showed 50% of reduction 60 days after. The follow up of a year shows a prolactina level of 23 $\eta\text{g/mL}$ and a reduction of 10% of the tumoral mass at the magnetic resonance. This work relate a case of na asymptomatic macroprolactinoma despite of the prolactina level and the size of the tumoral mass. Comparing with the found results on the literature, we believe that microadenomas may achieve a satisfactory result with surgery and macro may be treated clinically or surgically, depending on the visual situation.

Uniterms

Pituitary; macroprolactinoma; microprolactinoma; cabergoline.

Introdução

Os tumores da hipófise anterior podem ser funcionantes e não-funcionantes. Entre os funcionantes, existem os secretores de prolactina (PRL), do hormônio de crescimento (GH), do hormônio luteinizante (LH), do hormônio folículo-estimulante (FSH), do tireoestimulante (TSH) e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (doença de Cushing)¹. O tumor funcionante mais comum

Trabalho realizado no Ambulatório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC.

* Acadêmicas do 6º ano de Medicina da Faculdade de Medicina do ABC.

** Professora Assistente da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC.

da hipófise é o adenoma produtor de prolactina¹. Os tumores não-funcionantes são freqüentemente diagnosticados acidentalmente, mas podem causar grandes alterações visuais¹. Os funcionantes, produtores de prolactina, levam à sintomatologia clínica e podem ser considerados microadenomas, aqueles menores que 10 mm, e macroadenomas, aqueles maiores que 10 mm¹.

Os tumores da hipófise anterior podem surgir como conseqüência de influências reguladoras anormais do hipotálamo ou por anormalidades intrínsecas da própria glândula¹. A maioria dos adenomas da hipófise surge como resultado de uma mutação somática em células progenitoras que sofrem expansão monoclonal originando adenomas¹.

A síndrome clínica de amenorréia e galactorréia, impotência sexual e ginecomastia no homem associadas ao nível sérico de prolactina maior de 300-400 η g/mL indica o diagnóstico de adenoma secretor de prolactina². Contudo, nas mulheres, mesmo pequenas elevações dos níveis de prolactina sérica freqüentemente acusam sintomas de alterações menstruais e/ou galactorréia, levando a um diagnóstico precoce³. Nos homens, o aumento de prolactina geralmente causa hipogonadismo com diminuição da libido e disfunção erétil³. Devido à natureza insidiosa desses sintomas e sinais nos homens, a falta de uma história objetiva e a demora na procura do médico retardam o diagnóstico³.

Recentemente, tem sido sugerido que prolactinomas possuem crescimento mais agressivo em homens do que em mulheres⁴. Os macroadenomas ocorrem menos freqüentemente que os microadenomas e são mais comuns em homens do que em mulheres³.

A classificação dos adenomas pituitários está representada nas figuras 1 e 2 e descritas nos quadros 1 e 2¹.

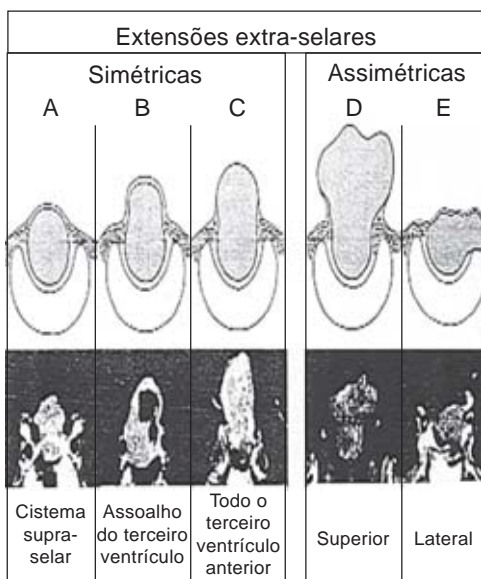


Figura 1

Sela túrcica				
Não-invasivo (fechado)	Gr Ø			Assoalho intacto contorno normal
	Gr I			Assoalho intacto saliência focal
	Gr II			Assoalho intacto sela aumentada
Invasivo	Gr III			Assoalho parcialmente destruído
	Gr IV			Assoalho totalmente destruído

Figura 2

Quadro 1

Classificação de Hardy e Vezina

Estádio 0: Sela túrcica com assoalho horizontal e homogêneo e diâmetro vertical e anteroposterior +/- 16 x 13 mm.

Estádio I: Sela túrcica de tamanho normal, porém com adelgaçamento e abaixamento lateral do assoalho. Caracteriza microadenomas medindo menos de 10 mm de diâmetro.

Estádio II: Alargamento global da sela com adelgaçamento do seu dorso e das apófises clinóides anteriores.

Estádio III: O assoalho selar alargado mostra erosão localizada, indicando invasão da dura-máter e das estruturas ósseas.

Estádio IV: Os limites selares não são visíveis na radiografia (sela "fantasma"). O tumor já infiltrou extensamente a dura-máter e o osso, preenchendo a maior parte do seio esfenoidal. Apesar da ausência de malignidade histológica, torna-se impossível extirpar completamente essas lesões pela cirurgia.

Quadro 2

Classificação dos adenomas segundo sua extensão

Tipo A: A expansão supra-selar se estende até 10 mm dentro da cisterna quiasmática.

Tipo B: O tumor atinge até 20 mm acima da sela túrcica e empurra o recesso infundibular e supra-óptico do III ventrículo.

Tipo C: A expansão supra-selar volumosa empurra a porção anterior do III ventrículo até 30 mm acima da sela e atinge o nível do forame Monro.

Tipo D: A expansão supra-selar é enorme e ultrapassa 30 mm acima da sela, com hidrocefalia obstrutiva associada. As expansões assimétricas do tipo C lateral são assimiladas ao tipo D, chamado adenoma "gigante".

Tipo E: Extensão extra-selar lateral infraclinóidea em direção ao seio cavernoso, por vezes até a fossa posterior.

Quanto ao tratamento dos prolactinomas, pode ser medicamentoso ou cirúrgico. Agonistas dopaminérgicos continuam sendo o principal tratamento de adenomas hipofisários secretores de prolactina, como a bromocriptina, e, mais recentemente, a cabergolina, que aumentou a capacidade de tratar esses tumores, pois sua eficácia é no mínimo igual ou maior que a da bromocriptina e seus efeitos colaterais são certamente menores⁵.

Pacientes com microprolactinomas devem ser informados do excelente prognóstico de cura após craniotomia transesfenoidal¹.

Além disso, foi observado que a farmacoterapia para macroprolactinomas invasivos é muito superior à terapia cirúrgica paliativa para controle do efeito de massa e anormalidades endócrinas, mesmo se o paciente já apresenta déficit neurológico avançado³. Mas, nesses macroprolactinomas invasivos, a cirurgia de descompressão também é forma de tratamento (usualmente após pré-tratamento medicamentoso), mas sob certas circunstâncias, como a campimetria visual alterada, ainda é a forma inicial de tratamento³. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um macroprolactinoma invasivo assintomático em paciente do sexo masculino.

Relato do caso

Paciente CAB, 58 anos, do sexo masculino, vítima de acidente automobilístico com suspeita de trauma cranioencefálico, com sinais vitais normais ao exame de entrada, foi submetido à tomografia computadorizada, sendo observada massa em região hipofisária. Foi encaminhado para o serviço ambulatorial de endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade ABC.

O paciente foi submetido a anamnese, exames físico, laboratoriais gerais, hormonais, de imagens e oftalmológico. Os hormônios TSH, PRL, LH, FSH, testosterona e o HGH basais foram avaliados pelo método de imunofluorimetria cujos valores são expressos em mUI/L ou em mU/L para o TSH, $\eta\text{g/mL}$ para a PRL, UI/L para o LH, UI/L para o FSH, $\eta\text{g/mL}$ para a testosterona, $\mu\text{g/L}$ para o HGH, sendo considerados normais os valores compreendidos entre 0,3-4,0 mUI/L para TSH, entre 2,0-10,0 $\eta\text{g/mL}$ para a PRL, menor que 2,5 $\mu\text{g/L}$ para o HGH, menor que 14 UI/L para LH e menor que 10,0 UI/L para FSH, entre 3,0-9,0 $\eta\text{g/mL}$ para testosterona. O cortisol foi avaliado pelo método de radioimunoensaio e expresso em $\mu\text{g/dL}$ sendo considerados normais valores compreendidos entre 5,4-25,0 $\mu\text{g/dL}$. O ACTH e a somatomedina C (IGF-1) foram avaliados pelo método de imunorradiometria cujos valores são expressos em $\rho\text{g/mL}$ para o ACTH e $\eta\text{g/mL}$ para a somatomedina C (IGF-1), sendo considerados normais os valores compreendidos entre 10,0-60,0 $\rho\text{g/mL}$ para o ACTH e entre 80,0-500,0 $\eta\text{g/mL}$ para a somatomedina C. O T3, T4 total e o T4 livre foram avaliados pelo método de fluoroimunoensaio, com valores expressos em $\eta\text{g/dL}$ para o T3, $\eta\text{g/dL}$ para o T4 livre e em $\mu\text{g/dL}$ para o T4 total, sendo considerados

normais aqueles valores compreendidos entre 4,5-12,0 $\mu\text{g/dL}$ para o T4 total, entre 0,7-1,5 $\eta\text{g/mL}$ para o T4 livre e entre 172,0-214,0 $\eta\text{g/mL}$ para o T3. Os exames de imagem foram obtidos através de ressonância magnética (RM). A técnica do exame de RM foi: plano sagital T1, coronal T2, coronal T1 antes, durante e após a infusão intravenosa de 12 ml de agente paramagnético (Gd-DTPA), dinâmico e coronal T1 pós-gadólíneo.

Os dados oftalmológicos foram obtidos pela perimetria cinética e pesquisa de pontos centrais, estáticos, com perímetro de Goldmann, segundo Armaly-Drance.

Resultados

Na anamnese o paciente não revelou diminuição da libido, impotência sexual, ginecomastia, galactorréia, diminuição da acuidade visual. Ao exame físico geral o paciente apresentou um bom estado geral, corado, hidratado, anictérico, acianótico, afebril, eupnéico, consciente, ativo, contactuante. Peso de 89 kg e altura de 1,81 m. Sinais vitais: pressão arterial = 130 x 80 mmHg, pulso = 80 bpm, frequência respiratória = 20 mpm, temperatura = 36,8°C. Ao exame físico especial, sem alterações. Os resultados das dosagens hormonais (Tabela 1) foram: TSH de 2,5 mUI/L, PRL de 24.000,0 $\eta\text{g/mL}$, LH de 3,5 UI/L, FSH de 1,2 UI/L, cortisol de 6,0 $\mu\text{g/dL}$, ACTH de 38,0 $\rho\text{g/mL}$, testosterona de 7,0 $\eta\text{g/mL}$, T4 total de 8,8 $\mu\text{g/dL}$, T4 livre de 0,7 $\eta\text{g/dL}$, T3 de 124,0 $\eta\text{g/dL}$, TSH de 1,8 um/L, somatomedina C de 124,0 $\eta\text{g/mL}$, HGH de 0,82 $\mu\text{g/L}$. O resultado da ressonância magnética (RM) revelou um tumor de base de crânio, selar e parasselar, crescendo para fora da linha média, invadindo o lobo temporal e o terceiro ventrículo, sugerindo ser um tumor invasivo de hipófise. O resultado do exame oftalmológico apresentou três pontos de falhas à pesquisa no olho direito e exame normal no olho esquerdo.

O tratamento realizado foi medicamentoso, com cabergolina, 0,5 mg em dias alternados por via oral, e a dosagem de PRL diminuiu para 81 $\eta\text{g/mL}$, após uma semana de tratamento. Após sessenta dias, com a mesma dose de cabergolina, realizou-se nova dosagem de prolactina com resultado igual a 16 $\eta\text{g/mL}$ e após um ano o resultado igual a 23 $\eta\text{g/mL}$.

Após sessenta dias do tratamento medicamentoso, a RM revelou uma redução volumétrica de 50% da massa tumoral, e após um ano constatou-se redução de 10% do tumor (Figuras 3 a 5). O paciente não apresentou sintomas durante todo esse período.

Discussão

A síndrome clínica de amenorréia e galactorréia e ginecomastia, associada ao nível sérico de prolactina maior de 300-400 $\eta\text{g/mL}$, é diagnóstico de adenoma secretor de prolactina². Contudo, o paciente com níveis hormonais de prolactina iguais a 24.000,0 $\eta\text{g/mL}$ não apresentava qualquer sintomatologia clínica. Com base nesses dados, percebe-se a grande importância da pesquisa e correlação

Tabela 1
Dosagens hormonais

Hormônios	Antes do tratamento	Após o tratamento
TSH (mUI/L)	2,5	1,2
PRL (ng/mL)	24.000	23
LH (UI/L)	3,5	4,2
FSH (UI/L)	1,2	5,1
cortisol (µg/dL)	6,0	7,3
ACTH (pg/mL)	38,0	44
testosterona (ng/mL)	7,0	6,9
T4 total (µg/dL)	8,8	8,2
T4 livre (ng/dL)	0,7	1,1
T3 (ng/dL)	124,0	142
Somatomedina C (IGF-1)(ng/mL)	124,0	---
HGH (µg/L)	0,82	1,4

TSH – hormônio tireoestimulante; PRL – prolactina; LH – hormônio luteinizante; FSH – hormônio folículo-estimulante; ACTH – hormônio adenocorticotrófico; T4 – tetraiodotironina; T3 – triiodotironina; HGH – hormônio de crescimento

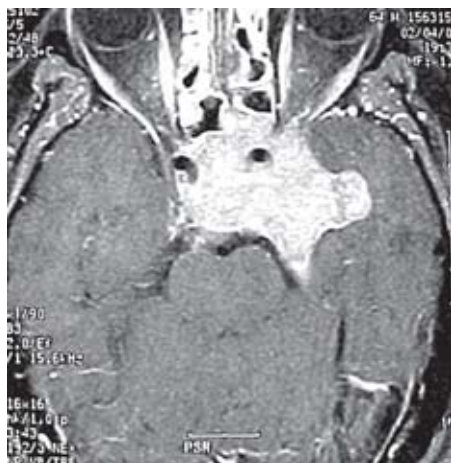


Figura 3



Figura 4

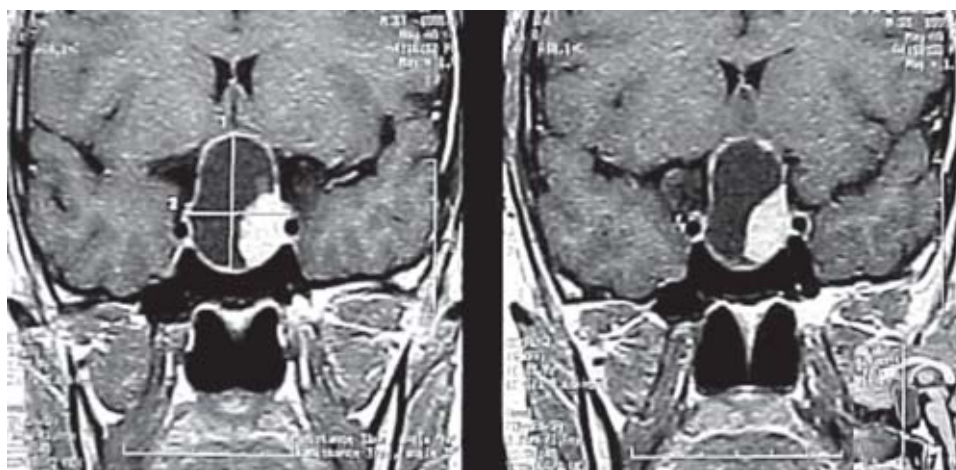


Figura 5

coerente entre os dados laboratoriais e clínicos, tendo como principal enfoque a diferenciação do diagnóstico de adenoma de hipófise secretor de prolactina com o de aumento do nível sérico desse hormônio devido à compressão da haste hipofisária por um tumor não secretor. Neste tipo de compressão, o tumor não-funcionante impede a passagem livre do fator inibidor de prolactina (PIF), produzido pelo hipotálamo e passando através da haste hipofisária para agir na hipófise anterior. Isso leva a um aumento dos níveis de prolactina que, se erroneamente for tratado com agonista dopaminérgico, não se promoverá a cura, pois a alteração não está na produção ou estimulação da PRL, mas na diminuição do PIF decorrente da compressão da haste hipofisária pelo tumor.

O tratamento preferencial para prolactinomas, independentemente do tamanho⁶, continua a ser o agonista dopaminérgico, bromocriptina ou cabergolina, sendo que a última aumentou a capacidade do tratamento desses tumores. A cabergolina, além de possuir eficácia igual ou maior que a da bromocriptina, apresenta uma menor taxa de efeitos colaterais².

No que diz respeito aos macroprolactinomas, nos considerados invasivos, a descompressão cirúrgica é aceita como uma forma de tratamento (usualmente após pré-tratamento com agonista dopaminérgico). Contudo, alguns autores indicam que a farmacoterapia para macroprolactinomas, e certamente invasivos, é muito superior à terapia cirúrgica para o tratamento paliativo para o efeito de massa e das anormalidades endócrinas². Tal dado vem ao encontro com a situação apresentada pelo paciente, que embora

estando com níveis de PRL de 24.000,0 ng/mL, além de massa tumoral volumosa, não expressava nenhuma manifestação clínica, fazendo do tratamento clínico o de escolha. Quando existe a compressão do quiasma óptico com comprometimento da acuidade visual, é importantíssimo o tratamento cirúrgico urgente para evitar a perda visual definitiva. O resultado obtido foi muito positivo com significativa diminuição de 55% da massa tumoral e valores séricos de prolactina de 16,0-21,0 ng/mL após um ano de seguimento em uso de cabergolina, 0,5 mg em dias alternados, via oral, confirmando os dados obtidos na literatura citada.

Devido à dificuldade da abordagem cirúrgica dos prolactinomas gigantes e invasivos, a ressecção cirúrgica total do tumor, quer por craniotomia transesfenoidal ou por via transparietofrontal, às vezes não é possível, necessitando do tratamento complementar com radioterapia. Portanto, o uso de agonista dopaminérgico seria a melhor opção, quando não existe compressão do quiasma óptico causando alteração da acuidade visual, e as dosagens hormonais devem ser realizadas com freqüência para verificar o aparecimento de um quadro de pan-hipopituitarismo.

Conclusão

Conclui-se, portanto, que os macroprolactinomas invasivos podem se apresentar assintomáticos, independentemente do seu tamanho e da dosagem dos níveis séricos de prolactina, sendo o tratamento medicamentoso a melhor opção, quando o paciente não apresenta alterações na campimetria visual.

Referências bibliográficas

1. Wajchemberg BL. Tratamento cirúrgico das afecções do hipotálamo, hipófise e pineal. In: Wajchemberg BL. Tratado de endocrinologia clínica. 1ª ed. São Paulo: Rocca: 1992, p. 342-4
2. Cric I. Perspective in pictuary adenomas: a revision of the end of the century of tumorigenesis, diagnosis and treatment. In: Sanson DS. Clinical neurosurgery. Boston: Lippincott Williams and Wilkins: 1999, p. 99-111.
3. Colao A. Annunziato L. Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 1998;30:452-9.
4. Pinzone JJ *et al.* Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3053-7.
5. Cannavó S *et al.* Cabergoline: A first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest* 1999;354-9.
6. Ozgen T *et al.* Prolactin secreting pituitary adenomas: analysis of 429 surgically treated patients, effect of adjuvant treatment modalities and review of the literature. *Acta Neurochir* 1999;142:1287-94.

Endereço para correspondência

Luciana Alves Moreira
Rua Domingos Augusto Setti, 21, ap. 101 – Chácara Klabin
São Paulo, SP – CEP 04116-070
E-mail: lualvesm@terra.com.br