

Tratamento de macroprolactinoma com cabergolina em adolescente

An adolescent patient with prolactinoma treated with cabergoline

Leila Warszawski¹, Daniela Barbosa L. Coelho², Andrea Cristina Mendes³

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de macroprolactinoma diagnosticado em adolescente e tratado com cabergolina.

Descrição do caso: Paciente do sexo feminino, 15 anos, iniciou quadro clínico aos dez anos, com cefaleia, obesidade e não havia apresentado menarca ao diagnóstico. A dosagem sérica inicial de prolactina foi de 2492ng/mL (valor de referência: 19-25ng/mL). A ressonância nuclear magnética de crânio evidenciou formação expansiva selar e supraselar compatível com macroadenoma hipofisário sem compressão do quiasma óptico. Seis meses após o início do tratamento com cabergolina, houve queda significativa dos níveis séricos de prolactina para 87,7ng/mL, com redução de 76% no tamanho da lesão e melhora sintomática.

Comentários: A ocorrência dos prolactinomas é rara na infância e na adolescência, mas o seu comportamento pode ser mais agressivo. O diagnóstico precoce e o manejo adequado do caso são importantes para um bom prognóstico.

Palavras-chave: prolactinoma; adolescente; cefaléia/etiologia; amenorréia/etiologia.

ABSTRACT

Objective: To report a teenager with macroprolactinoma treated with cabergoline.

Case description: A 15-year old female adolescent reported the onset of headaches and obesity since ten years old.

At diagnosis amenorrhea was not present. The serum level of prolactin was initially 2492ng/mL (reference values: 19-25ng/mL). Magnetic resonance images of the skull revealed an expansive sellar and suprasellar pituitary macroadenoma without optical chiasmal compression. Six months after starting treatment with cabergoline, there was a significant decrease of prolactin levels to 87.7 ng/mL, with a 76% reduction in the lesion size and she reported improvement of the symptoms.

Comments: In childhood and adolescence, prolactinomas are rare, but when they occur the clinical course is more aggressive. Early diagnosis and proper management of the disease are important for a good prognosis.

Key-words: prolactinoma; adolescent; headache/etiology; amenorrhea/etiology.

Introdução

O adenoma hipofisário é menos frequente em crianças e adolescentes, quando comparados aos adultos. A incidência anual de adenomas pituitários em crianças é estimada em 0,1 por milhão de crianças^(1,2). Porém, a incidência na adolescência vem aumentando^(3,4).

O prolactinoma é o tipo mais comum de adenoma pituitário em crianças e adolescentes com menos de 12 anos⁽⁵⁾, sendo os microprolactinomas mais diagnosticados em meninas e os macroprolactinomas, em meninos^(6,7), os quais se comportam de forma mais invasiva nessa faixa etária em relação ao adulto⁽⁶⁾.

Instituição: Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹Mestre em Endocrinologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; Médica do Serviço de Endocrinologia do IEDE, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Residente em Endocrinologia Pediátrica do IEDE; Médica do Hospital Militar da Área do Recife, Recife, PE, Brasil

³Residente em Endocrinologia Pediátrica do IEDE; Médica do IEDE, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Endereço para correspondência:

Leila Warszawski

Rua Moncorvo Filho, 90 – Centro

CEP 20211-340 – Rio de Janeiro/RJ

E-mail: leiwarshawski@uol.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 29/12/2009

Aprovado em: 13/10/2010

Os sintomas mais comuns dos adenomas pituitários observados na faixa etária peripuberal relacionam-se à deficiência do eixo hipófise-gonadal⁽⁸⁾. A irregularidade menstrual é a principal forma de apresentação do microprolactinoma⁽⁹⁾, que pode também se associar a quadro de amenorreia primária ou secundária em pacientes do sexo feminino⁽⁹⁾. A maioria dos pacientes com macroadenoma e expansão supraselar apresenta cefaleia e/ou defeitos de campo visual. A galactorreia deve ser cuidadosamente investigada ao exame físico, uma vez que esse sintoma geralmente não é relatado e, frequentemente, a saída de secreção das mamas não é espontânea⁽¹⁰⁾.

O objetivo deste relato foi descrever o caso de adolescente do sexo feminino com diagnóstico de macroprolactinoma e tratamento com cabergolina, discutindo-se os aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento.

Descrição do caso

Paciente de 15 anos, com relato de cefaleia holocraniana (predominantemente à esquerda), que teve início aos dez anos. Há oito meses, referia dor ocular associada à piora da cefaleia previamente descrita. A paciente descreveu início dos caracteres sexuais aos 12-13 anos e não havia, até o momento da consulta, apresentado menarca. Ao exame físico, observava-se obesidade (índice de massa corpórea de 36,6kg/m²), peso de 91,0kg, estatura de 157,5cm, corada, hidratada, anictérica, com acantose nigricans e gibosidade cervical, sendo a tireoide normopalpável. O aparelho respiratório e o cardiovascular não mostravam alterações. A pressão arterial era de 120x80mmHg e não havia galactorreia espontânea ou à expressão. A campimetria de confrontação não apresentava alterações. O abdome mostrava-se globoso, flácido, com estrias avermelhadas e finas (<1cm). O estadiamento de desenvolvimento sexual de Tanner encontrava-se em P5M5 e os membros inferiores com edema 1+/4+.

Nesse período, foi solicitada uma tomografia computadorizada (TC) de crânio, que evidenciou expansão sólida parasselar à esquerda, erodindo o assoalho selar e ocupando parcialmente o seio esfenoidal correspondente. A seguir, foi submetida à ressonância nuclear magnética (RNM) de sela túrcica, observando-se formação expansiva selar e supraselar de contorno lobulado, medindo 2,5x2,3x2,2cm, com sinal predominantemente heterogêneo e realce irregular após contraste, às custas de pequenos focos de provável degeneração cístico-necrótica (Figura 1). A lesão apresentava expansão infra e supraselar, com invasão do seio esfenoidal na parte inferior e superior, insinuava-se na cisterna supraselar,

desviando a haste hipofisária para a direita, sem compressão quiasmática, e envolvendo parcialmente a artéria carótida cavernosa esquerda. O aspecto da lesão era compatível com adenoma hipofisário.

Em função do tamanho da tumoração (>10mm, ou seja, um macroadenoma), foram avaliadas possíveis deficiências de trofinas hipofisárias e, devido ao fenótipo da paciente, foi realizada investigação hormonal para excluir a síndrome de Cushing. A dosagem do cortisol livre urinário foi de 115,5mcg/24h (valor de referência (VR): 28,5-213), e o teste de Liddle 1 mostrou valor de 0,53mcg/dL (VR: <1,8). Os exames laboratoriais iniciais demonstraram prolactina sérica de 2492ng/mL (Tabela 1), TSH de 2,27mUI/mL (VR: 0,5-4,9), T4 de 1,04ng/dL (VR: 0,7-1,8), LH de 0,39mUI/mL, estradiol de 24pg/mL (VR: até 18), cortisol basal de 5,84mcg/dL (VR: até 25), IGF1 de 322ng/mL (VR: 237-996), com insulina de 9,6mUI/mL.

Diante do quadro sugestivo de macroprolactinoma, iniciou-se cabergolina 0,5mg 2x/semana, por via oral. A paciente retornou três meses após o início do tratamento e relatou melhora significativa da cefaleia, sem menarca até o momento da consulta e nível da prolactina sérica de 87,7ng/mL (VR: 19-25) (Tabela 1). O cortisol basal mostrava valor de 11,4mcg/dL, aumentando-se a dose da medicação para 2,0mg de cabergolina/semana. A administração da medicação

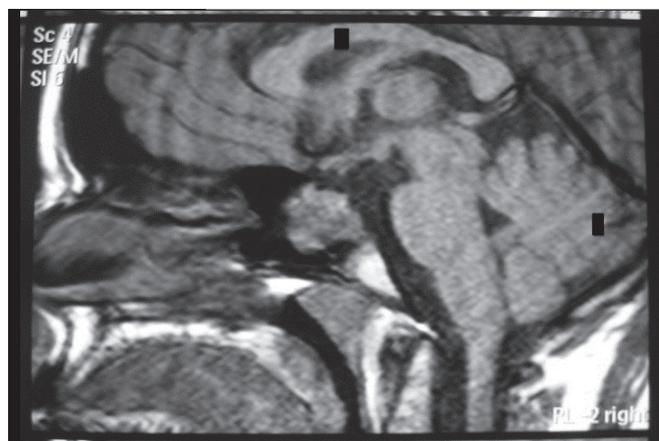


Figura 1 – Corte sagital com a lesão antes do tratamento

Tabela 1 – Tamanho do prolactinoma e nível de prolactina sérica antes e após o tratamento

Variável	Antes do tratamento	Após o tratamento
Prolactina (ng/mL)*	2492,0	87,7
Tamanho da lesão (cm)	2,5x2,3x2,2	1,7x1,5x1,2

*Valor de referência=19-25ng/mL.

foi feita em alguns períodos de forma irregular por dificuldade de obtenção.

Seis meses após o início do tratamento, realizou-se nova ressonância magnética de sela túrcica, na qual foi evidenciada lesão intrasselar medindo 1,7x1,5x1,2cm (Figura 2), com áreas de degeneração cística/necrótica de permeio e infradesnívelamento do assoalho selar à esquerda, estando a mesma em íntimo contato com o seio cavernoso e a carótida interna. A haste hipofisária estava levemente desviada para a direita e sem compressão de quiasma óptico.

A paciente descrita continuou em uso de cabergolina (2mg/semana, o que não configura a administração da dose máxima do medicamento), com boa resposta ao tratamento. Apesar da melhora intensa do quadro de cefaleia, ainda apresentava amenorreia primária, mantendo níveis elevados de prolactina sérica, embora reduzidos em relação aos iniciais, bem como diminuição do tamanho da lesão. Como não havia comprometimento do quiasma óptico – porém existia envolvimento do seio cavernoso à ressonância magnética –, optou-se por manter a medicação, uma vez que a resposta à mesma é considerada mais eficaz do que o tratamento cirúrgico⁽¹⁰⁾. Assim, a paciente permaneceu em acompanhamento clínico e tratamento medicamentoso com cabergolina até o presente relato.

Discussão

Os prolactinomas são raros em crianças e adolescentes, sendo os macroadenomas mais frequentes em meninos⁽⁶⁾,

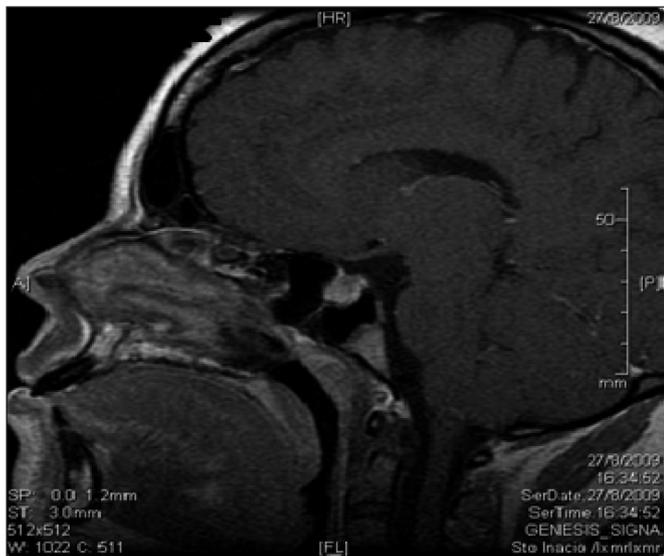


Figura 2 – Corte sagital com a lesão após o tratamento (redução significativa do tumor)

embora o caso aqui descrito seja de paciente do sexo feminino com macroadenoma.

Nos pacientes pré-púberes, no início do quadro, como no caso em questão, os sintomas mais comuns são: cefaleia, distúrbio visual e baixa estatura. O déficit de crescimento pode ocorrer em função da deficiência de hormônio de crescimento (GH), ocasionado por uma possível compressão tumoral, a depender do tamanho da lesão⁽⁷⁾. Em uma série de 39 crianças e adolescentes com prolactinoma, nenhum apresentou deficiência de GH⁽²⁾. Nossa paciente apresentou apenas cefaleia, sem comprometimento visual nem deficiência de GH, com altura adequada para a idade e níveis de fator de crescimento relacionado à insulina 1 (IGF1, do inglês *insulin growth factor 1*) na faixa de normalidade.

Em relação à puberdade, os principais sintomas são: atraso no desenvolvimento puberal, amenorreia e irregularidade menstrual nas meninas, em decorrência da hiperprolactinemia, que pode inibir os pulsos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GNRH). A paciente relatada não apresentou menarca, até os 15 anos, com quadro de amenorreia primária que está presente em 14-41% dos casos^(2,11). A paciente mostrou, entretanto, estágio puberal avançado ao diagnóstico, o que pode ter ocorrido em função do bloqueio incompleto do eixo gonadotrófico⁽⁷⁾.

A galactorreia em meninas não é tão comum quanto na população adulta, pois não há quantidade suficiente de estrogênio nos ductos mamários. Há relato da galactorreia em 75% de pacientes com prolactinoma entre oito e 20 anos de idade⁽²⁾. O mesmo pode, eventualmente, ocorrer em mulheres adultas, quando houver grande deficiência estrogênica⁽¹⁰⁾.

O macroadenoma hipofisário é capaz de levar à disfunção hipotálamo-hipofisária por lesão direta das células hipofisárias ou por lesão da haste hipofisária, e esse hipopituitarismo pode ser reversível, caso tratado de forma precoce⁽⁷⁾. A detecção precoce da anormalidade evitaria a disfunção hipofisária por prevenir o aumento da lesão. No caso relatado, a paciente ainda não apresentava tal disfunção.

A coexistência de hiperprolactinemia e adenoma hipofisário não é suficiente para o diagnóstico de prolactinoma. O diagnóstico é realizado por meio da constatação de elevados níveis séricos de prolactina, geralmente acima de 100ng/mL, na presença de microadenoma hipofisário⁽⁷⁾. Níveis mais baixos de prolactina sérica sugerem hiperprolactinemia de outra etiologia, por exemplo, relacionada ao adenoma hipofisário não funcionante⁽⁷⁾. Existe associação entre os níveis de prolactina e o volume tumoral⁽⁸⁾. Níveis acima de 200ng/mL

de prolactina, na presença de macroadenoma hipofisário, sugerem macroprolactinoma. A paciente aqui descrita mostrava níveis de prolactina bastante elevados, sugestivos de macroprolactinoma.

O diagnóstico de certeza só pode ser realizado por histopatologia, mas o prolactinoma geralmente não apresenta indicação cirúrgica, e a confirmação diagnóstica é feita pela resposta ao tratamento medicamentoso, com diminuição do tamanho do adenoma em 50 a 75%^(12,13), como observado no caso descrito.

O tratamento de escolha são os agonistas dopaminérgicos, sendo a cabergolina um fármaco com menos efeitos colaterais e tolerabilidade e melhor resposta clínica, quando comparada à bromocriptina⁽¹⁴⁾. No entanto, tanto a bromocriptina quanto a cabergolina são seguras e eficazes no tratamento de crianças e adolescentes⁽⁷⁻⁹⁾. No tratamento dessa paciente, observou-se diminuição de 76,2% do volume tumoral, com redução significativa dos níveis de prolactina, porém sem normalização de seus níveis, possivelmente devido ao acesso limitado e irregular da paciente à medicação. Nesse contexto, a resposta limitada da paciente ao agonista dopaminérgico pode ser justificada também pela presença de áreas císticas no adenoma ou, ainda, pela resistência ao uso dessa medicação^(7,13,14). Na literatura, as definições para resistência são a não normalização e/ou redução tumoral de, pelo menos, 50% da massa ou a não normalização da prolactinemia após uso regular de bromocriptina (15mg/dia) ou cabergolina (3mg/semana) ou com o uso da dose máxima tolerada^(12,13). A paciente em questão necessitou de doses altas de cabergolina, sem atingir a dose de 3mg/semana, mas não houve ainda normalização dos níveis de prolactina, provavelmente por fazer uso irregular da medicação.

A falta de resposta e a necessidade de doses altas de agonistas dopaminérgicos em alguns pacientes, assim como o comportamento clínico mais agressivo em outros, poderiam

ser explicadas por variações moleculares e genéticas dos adenomas⁽¹¹⁾. Os marcadores específicos de agressividade incluem fatores de proliferação, proteínas relacionadas ao ciclo celular, moléculas de adesão, componentes da matriz extracelular, fatores locais de crescimento e angiogênese tumoral e receptores de estrogênio.

O tratamento cirúrgico é indicado quando há resistência ao uso da medicação ou se existir uma emergência neurológica como ameaça à visão, fístula líquórica ou hidrocefalia, ou ainda caso o hipopituitarismo possa ser revertido após o tratamento cirúrgico. Geralmente, o acesso é por via transfenoidal, quando há aeração dos seios frontais e a cirurgia pode levar ao hipopituitarismo^(2,6,11). A paciente aqui relatada não apresentou ainda indicação cirúrgica, já que houve diminuição do tamanho da lesão e dos níveis de prolactina, associado ao fato de que a invasão do seio cavernoso dificulta o sucesso cirúrgico. Nesse contexto, a avaliação dos marcadores moleculares e genéticos de agressividade não foi possível, uma vez que só podem ser avaliados por biópsia ou exame histopatológico⁽¹¹⁾.

Pacientes portadores de adenoma hipofisário com idade inferior a 21 anos parecem ter aumento do risco cardiovascular (maior incidência de obesidade e dislipidemia) e diminuição da fertilidade. Estudo realizado por Colao *et al*⁽¹⁶⁾ indica diminuição significativa da massa óssea em adolescentes com hiperprolactinemia em relação a controles de mesmo sexo e idade. A detecção e tratamento precoces da hiperprolactinemia são importantes na prevenção da perda de massa óssea.

Em conclusão, o prolactinoma na infância e adolescência é uma condição rara que precisa ser lembrada, levando-se em conta as particularidades dessa faixa etária. O diagnóstico deve ser precoce e a conduta, apropriada para o manejo adequado e a evolução favorável do paciente portador do adenoma hipofisário.

Referências bibliográficas

- Lüdecke DK, Herrmann HD, Schulte FJ. Special problems with neurosurgical treatments of hormone-secreting pituitary adenomas in children. *Prog Exp Tumor Res* 1987;30:362-70.
- Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. *Pituitary* 2009;12:186-9.
- Davis CH, Odom GL, Woodhall B. Brain tumors in children; clinical analysis of 164 cases. *Pediatrics* 1956;18:856-70.
- Sano K. Problems in the treatment of children with brain tumors. *Prog Exp Tumor Res* 1987;30:1-9.
- Kunwar S, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4385-9.
- Partington MD, Davis DH, Laws ER Jr, Scheithauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994;80:209-16.
- Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD *et al*. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003;148:325-31.
- Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F *et al*. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term

- follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2777-80.
9. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4317-23.
 10. Beck W, Stubbe P, Lüdecke D. Prolactin-producing pituitary adenoma in a 9 year old boy. *Eur J Pediatr* 1979;130:193-8.
 11. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res* 2009;72:197-205.
 12. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005;8:43-52.
 13. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B *et al.* Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-83.
 14. Molitch M, Thorner MO, Wilson C. Therapeutic controversy: management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:996-1000.
 15. Steele CA, MacFarlane IA, Blair J, Cuthbertson DJ, Didi M, Mallucci C *et al.* Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *Eur J Endocrinol* 2010;163:515-22.
 16. Colao A, Di Somma C, Loche S, Di Sarno A, Klain M, Pivonello R *et al.* Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:319-27.