

MACROPROLACTINOMA AOS 6 ANOS DE IDADE

DIFICULDADES DIAGNÓSTICAS

MIRIAM DA COSTA OLIVEIRA * — DENISE DOTTA ABECH *
LÍGIA M. BARBOSA-COUTINHO ** — NELSON PIRES FERREIRA ***

RESUMO — Prolactinoma é raro na infância e adolescência. O diagnóstico mais precoce conhecido na literatura ocorreu aos 8 anos de idade. Aqui é relatado o achado de tumor selar em menina com 6 anos, embora só fosse procurado auxílio médico tardiamente, quando a paciente já apresentava atrofia parcial de papila. Nessa ocasião, foi constatada reserva diminuída de hormônio do crescimento e de cortisol, bem como hiperprolactinemia. Devido à rápida deterioração visual, a paciente foi submetida a craniotomia fronto-temporal com a hipótese diagnóstica de craniofaringioma. O exame imuno-histoquímico do tecido tumoral foi positivo para prolactina. Conclui-se que o prolactinoma deve ser considerado no diagnóstico diferencial de tumores selares na infância, por possibilitar terapêutica menos agressiva.

PALAVRAS-CHAVE: prolactinoma na infância, tumores selares, diagnóstico.

Macroprolactinoma at 6 years of age: difficulties in diagnosis

SUMMARY — Prolactinoma is rare in childhood and adolescence. The earliest known diagnosis was reported in a patient at 8 years of age. We report the case of a sellar tumor found in a 6 years old girl. After a long symptomatic period she was brought for treatment. At this time she had partial papillar atrophy, hyperprolactinemia, and diminished reserve of growth hormone and Cortisol. Due to rapid visual deterioration, she was submitted to a frontotemporal craniotomy for suspected craniopharyngioma. The tumor tissue immunohistochemistry was positive for prolactin. It is concluded that prolactinoma must be considered in differential diagnosis of sellar tumors in childhood since it benefits from a less aggressive therapy.

KEY WORDS: prolactinoma in childhood, sellar tumors, diagnosis.

Prolactinomas na infância e adolescência são raros. No sexo masculino, o diagnóstico foi realizado mais precocemente aos 8 anos de idade²⁵ e no feminino aos 11 e 13 anos^{3,13,15}. Os principais achados clínicos nesses pacientes são atraso de crescimento e puberal e, algumas vezes, presença de cefaléia, alteração visual ou galactorréia. É nosso objetivo relatar o caso de uma paciente com prolactinoma diagnosticado aos 10 anos de idade, em quem os sintomas neurológicos e as alterações radiológicas sugestivas de tumor da região selar eram evidentes nos primeiros anos de vida. Os aspectos peculiares do caso, a ocorrência de prolactinoma nessa idade, bem como o diagnóstico diferencial com craniofaringioma justificam a presente comunicação.

OBSERVAÇÃO

AVCR, paciente branca, do sexo feminino, com 10 anos e 10 meses de idade, veio à consulta por apresentar cefaléia frontotemporal e diminuição da acuidade visual desde os 2 anos de idade. Aos 6 anos apresentava, em exame radiológico de crânio, presença de sela

Trabalho realizado na Disciplina de Endocrinologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA): *Disciplina de Endocrinologia, FFFCMPA; **Disciplina de Patologia, FFFCMPA; ***Disciplina de Neurocirurgia, FFFCMPA.

Dra. Miriam da Costa Oliveira — Rua Dona Mimi Moro 40 - 90430 Porto Alegre RS - Brasil.

túrcica de grandes dimensões, com rebaixamento do assoalho, lise do dorso selar e calcificação projetada nessa região. Essas alterações foram relacionadas a processo expansivo selar, sugerindo presença de craniofaringioma. A investigação não prosseguiu. Na internação atual a paciente apresentava 132 cm de altura, percentil 25, 36 kg, bom estado geral e ausência de sinais de desenvolvimento puberal. Ao exame oftalmológico observou-se atrofia completa da papila no olho esquerdo e parcial no direito. Da Tabela 1 constam as dosagens hormonais basais e sob estímulo que foram realizadas. A hipoglicemia insulínica mostrou ausência de resposta do hormônio do crescimento (GH) e do cortisol; as gonadotrofinas, após estímulo com o hormônio liberador das gonadotrofinas (LHRH), mostraram resposta pré-puberal e o hormônio tireotrófico (TSH) respondeu ao seu fator liberador (TRH). A tomografia computadorizada de encéfalo (TCE) mostrou presença de processo expansivo selar, com crescimento subfrontal (Fig. 1). Devido à rápida deterioração visual, a paciente foi submetida a craniotomia fronto-temporal à direita. À abertura da cápsula do tumor, foi drenada moderada quantidade de líquido sero-hemático, seguindo-se a retirada da massa tumoral. O diagnóstico anatomopatológico do material extirpado na cirurgia foi de adenoma cromóforo. Pelo exame imuno-histoquímico, utilizando o método da avidina-biotina-peroxidase, observou-se positividade para o anti-soro antiprolactina em 80% das células neoplásicas (Fig. 2). No

Tabela 1. Caso AVCR: avaliação hormonal.

	T4 ug/dl	TSH uU/ml		Cortisol ug/dl		GH ng/ml		LH mIU/ml		FSH mIU/ml		Prolactina ng/ml
		Basal	Pico ^a	Basal	Pico ^b	Basal	Pico ^b	Basal	Pico ^c	Basal	Pico ^c	
Paciente	6,5	4,1	32,9	5,4	12,6	0,9	1,8	0,5	2,4	0,3	4,1	199
Valores normais	4,5-12,5	0,75		5-25		0-10		2-30		5-20		0-25

a, teste do TRH (200 ugEV); *b*, hipoglicemia insulínica (0,1 U/Kg, EV); *c*, teste do LHRH (100 ugEV).

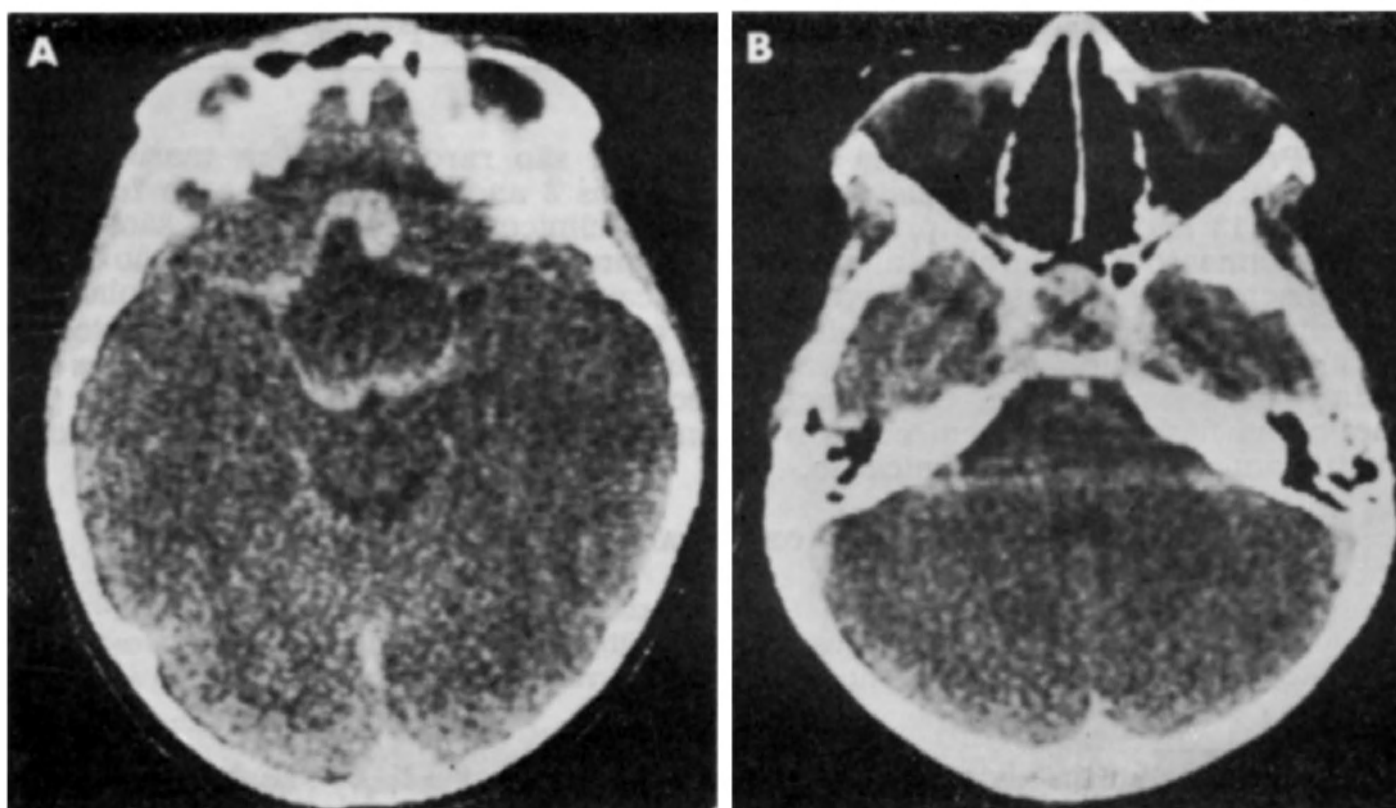


Fig. 1. Caso AVCR: tomografia computadorizada. Processo expansivo selar com crescimento subfrontal.

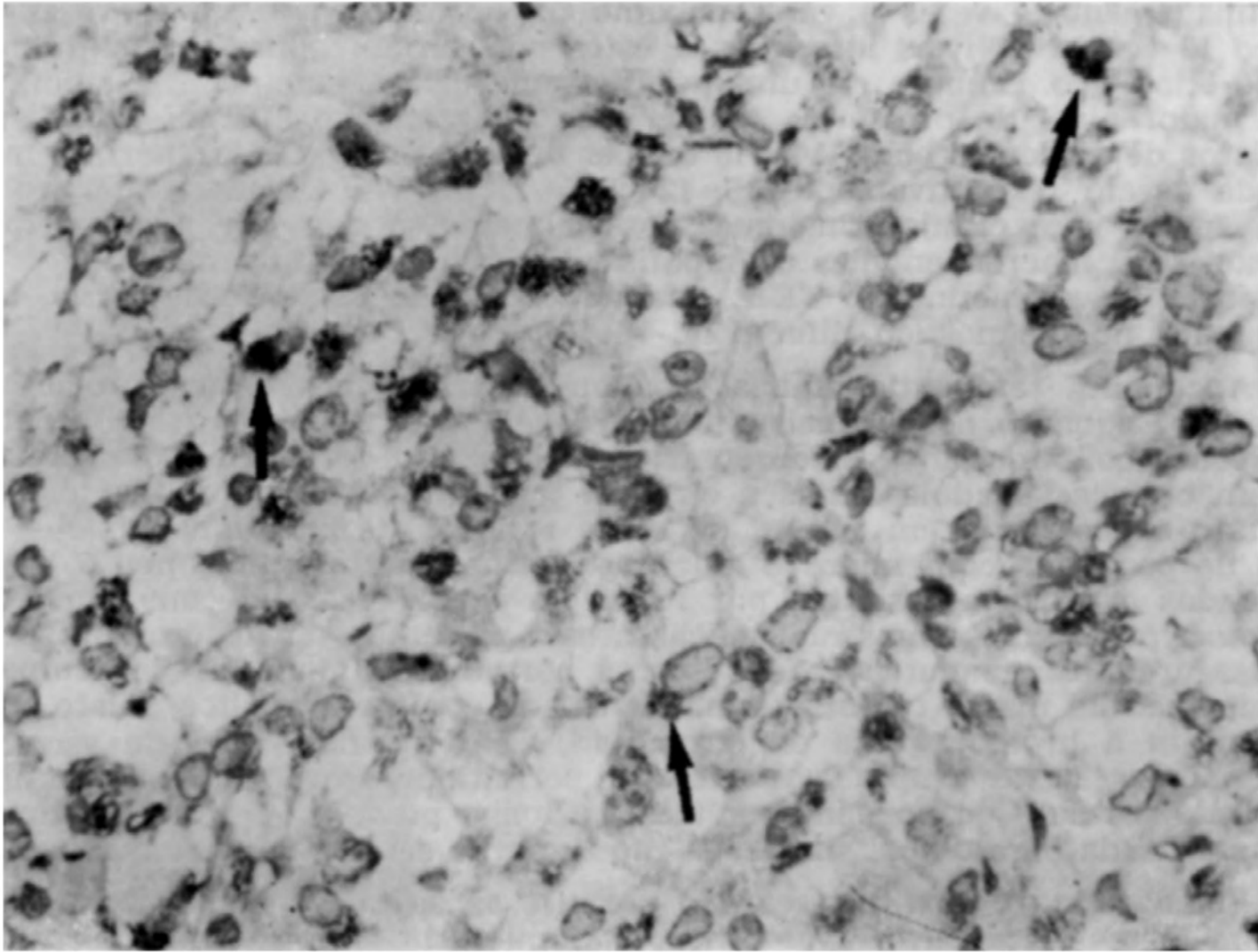


Fig. 2. Caso AVCR: exame imuno-histoquímico. Reação positiva ao anti-soro antiprolactina.

pós-operatório imediato, a paciente desenvolveu diabetes insipidus. A prolactina se manteve em níveis elevados. Após a realização de TCE de controle, a paciente teve alta hospitalar fazendo uso de prednisona, DDAVP (desmopressina) e bromocriptina, sendo encaminhada à radioterapia.

COMENTÁRIOS

A idade da paciente sugeriu o diagnóstico inicial de craniofaringioma. O pico de incidência dos craniofaringiomas ocorre durante os primeiros 10 anos de vida e, em 75 a 80% dos casos, apresenta calcificações com características variáveis, localizadas na região selar e supra-selar^{5,12,26}. Já, ocorrência de prolactinoma durante a primeira década de vida, é situação rara. Calcificações concêntricas têm sido relatadas em associação com prolactinomas apesar de raramente serem evidenciadas radiologicamente²³.

No presente caso, os achados cirúrgicos foram compatíveis a craniofaringioma, como a presença de cápsula firme e conteúdo líquido. Embora frequentemente exista um centro necrótico nos prolactinomas¹¹, a presença de alterações císticas marcadas aponta para um não-adenoma². No entanto, vale ressaltar que numa série de 8 pacientes adolescentes com prolactinomas, em 6 casos foi encontrado cisto intratumoral com 1 a 5 ml de líquido sero-hemático¹³. Grande quantidade de material necrótico foi também drenado em menino de 13 anos com macroprolactinoma²⁸.

O diagnóstico de craniofaringioma só foi questionado nesta paciente a partir da constatação de nível de prolactina de 199 ng/ml. A interrupção da chegada da dopamina hipotalâmica à hipófise, relacionada a trauma, lesões inflamatórias, craniofaringiomas ou outras neoplasias, também pode estar associada a hiperprolactinemia embora, em geral, em níveis caracteristicamente mais baixos que nos tumores secretores de prolactina²⁹. O nível de hiperprolactinemia que permite fazer a separação entre prolactinomas e outros distúrbios hipotalâmicos não é bem definido. Assim, é fortemente sugestivo de prolactinoma um aumento de

aproximadamente 7 vezes o valor máximo da normalidade*8 ou 13 vezes^{21,22} ou mesmo 16 vezes²⁴. Níveis inferiores a estes não seriam bons guias para o diagnóstico etiológico. Embora em uma série grande de pacientes com craniofaringioma o maior nível de prolactina tenha sido 42 ng/ml (normal: até 25 ng/ml)¹⁵, há relatos de pacientes com 114, 118 ou 148 ng/ml, sendo o valor normal máximo de cada ensaio respectivamente 15, 12 e 25 ng/ml^{17,19}. Os níveis de prolactina em pacientes com craniofaringioma, possivelmente, podem ser maiores que em pacientes com macroadenomas da hipófise não secretores de prolactina^{2,19,20,22,24}. A resposta da prolactina ao TRH, quando explorada nesta faixa etária, não se mostra útil no diagnóstico diferencial^{2,6}.

A conduta terapêutica inicial nos craniofaringiomas e nos prolactinomas é diversa. Enquanto nos primeiros a abordagem é cirúrgica existindo controvérsias apenas com relação à extensão da ressecção, no tratamento dos prolactinomas em crianças e adolescentes a cirurgia tem-se mostrado geralmente ineficaz. Este fato é observado em relatos de casos isolados de macroadenoma^{1,10,27}, em séries de pacientes com micro e macroprolactinomas⁸ e, ainda, nos 5 pacientes submetidos a cirurgia descritos por Pertzalan e col.²¹. Assim como em adultos, a bromocriptina tem-se mostrado eficaz nesses pacientes, normalizando a prolactina, assegurando a manutenção dos outros hormônios hipofisários e promovendo a diminuição da massa tumoral. Embora exista, como em adultos, relato de falta de resposta à bromocriptina em crianças⁴, ela é o tratamento de escolha em prolactinomas neste grupo de pacientes, permitindo progressão espontânea da puberdade normal^{3,9}, podendo ser usada a longo prazo²¹. A bromocriptina pode ainda ser usada para obter "shrinkage" do tumor, a ser seguida por radioterapia¹⁴.

Finalizando, o caso apresentado permite as seguintes conclusões: (1) Mesmo com fortes evidências da presença de craniofaringioma, deve ser considerada a possibilidade de prolactinoma em casos com níveis séricos elevados de prolactina, podendo-se observar, inclusive, casos de coexistência de craniofaringioma e micro ou macroprolactinomas^{3,30}. (2) Embora o diagnóstico diferencial destas duas patologias na infância possa ser difícil, com base nas características clínicas e radiológicas, o prognóstico do paciente vai depender dessa definição, pois o tratamento adequado do prolactinoma permitirá melhor qualidade de vida para o paciente, com manutenção da função endócrina hipofisária.

REFERÊNCIAS

1. Beck W, Stubbe P, Lüdecke IX. Prolactin-producing pituitary adenoma in a 9 year old boy. *Eur J Pediatr* 1979, 130:193-198.
2. Bevan JS, Burke CW, Esiri MM, Adams CBT. Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. *Am J Med* 1987, 82:29-32.
3. Blackwell RE, Younger JB. Long-term medical therapy and follow-up of pediatric-adolescent patients with prolactin-secreting macroadenomas. *Fertil Steril* 1986, 45:713-716.
4. Cheyne KL, Lightner ES, Comerei GD. Bromocriptin-unresponsive prolactin macroadenoma in prepubertal female. *J Adolesc Health Care* 1988, 9:331-334.
5. Cohen ME, Duffner PK. Tumors of the brain and spinal cord including leukemic involvement. In Swaiman KF (ed): *Pediatric Neurology*. St. Louis: CV Mosby, 1989, p 661-675.
6. Coulam CB, Laws ER, Abboud CF, Randall RV. Primary amenorrhea and pituitary adenomas. *Fertil Steril* 1981, 35:615-619.
7. Coutinho LMB. Adenomas da hipófise: estudo imuno-histoquímico. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 1988.
8. Cusimano MB, Kovacs K, Bilbao JM, Tucker WS, Singer W. Suprasellar craniopharyngioma associated with hyperprolactinemia, pituitary lactotrophic hyperplasia, and microprolactinoma: case report. *J Neurosurg* 1988, 69:620-623.
9. Dalzell WG, Atkinson BA, Carson JD, Sheridan B. Normal growth and puberal development during bromocriptine treatment for a prolactin-secreting pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol* 1987, 28:169-172.
10. Dandona P, Mohiuddin J, Lindsay KW. Galactorrhea following hypophysectomy in a boy with a prolactinoma. *Postgrad Med J* 1984, 60:540-541.
11. Daughaday WH. The adenohypophysis. In Williams RH (ed): *Textbook of Endocrinology*. Tokyo: Igak Shoin-Saunders, 1981, p 73-114.
12. Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology: a Sign and Symptoms Approach*. Philadelphia: WB Saunders, 1988.

13. Grisou F, Guibout M, Jaquet P., Michotey P, Mouly A, Lucas C. Les adénomes à prolactine péripubertaires: 8 observations. *Nouv Presse Med* 1978, 21:1819-1825.
14. Howl et t TA, Wass JAH, Grossman A, Plowman PN, Charlesworth M, Touzel R, Rees LH, Savage MO, Besser GM. Prolactinomas presenting as primary amenorrhea and delayed or arrested puberty: response to medical therapy. *Clin Endocrinol* 1989 30:131-140.
15. Huseman CA, Rizk G, Hahn F. Long-term bromocriptine treatment for prolactin-secreting macroadenoma. *Am J Dis Child* 1986, 140:1216-1217.
16. Jenkins JS, Gilbert CJ, Ang V. Hypothalamic-pituitary function in patients with craniopharyngiomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1976, 43:394-399.
17. Kapcala LP, Molitch ME, Post KD, Biller BJ, Prager RJ, Jackson IMD, Reichlin S. Galactorrhea, oligo/amenorrhea, and hyperprolactinemia in patients with craniopharyngiomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51:798-800.
18. Lundberg PO, Osterman PO, Wide L. Serum prolactin in patients with hypothalamus and pituitary disorders. *J Neurosurg* 1981, 55:194-199.
19. Martinez-Campos A, Cornejo J, Garza-Flores J, Velasco F. Dysfunction of dopaminergic regulation of prolactin in patients with functioning and non functioning pituitary adenomas and craniopharyngiomas. *Fétil Steril* 1985, 44:471-477.
20. Mukai K. Pituitary adenomas: immunocytochemical study of 150 tumors with clinicopathologic correlation. *Cancer* 1983, 52:648-653.
21. Pertzalan A, Bauman B, Gurewitz R, Matz S, Silbergeld A, Laron Z. Prolactin secreting pituitary adenoma in childhood and adolescence. In Dandolf AM, Heitz PU, Zapf J, Girard J, Del Pozo E (eds.) *Advances in Pituitary Adenoma Research*. Oxford: Pergamon, 1988, p 303-306.
22. Randall RV, Scheithauer BW, Laws ER, Abboud CF, Ebersold MJ, Kao PC. Pituitary adenomas associated with hyperprolactinemia: a clinical and immunohistochemical study of 97 patients operated on transsphenoidal. *Mayo Clin Proc* 1985, 00:753-762.
23. Rilliet B, Mohr G, Robert F, Hardy J. Calcifications in pituitary adenomas. *Surg Neurol* 1981, 15:249-255.
24. Ross RJM, Grossman A, Bouloux P, Rees LH, Doniach I, Besser GM. The relationship between serum prolactin and immunocytochemical staining for prolactin in patients with pituitary macroadenomas. *Clin Endocrinol* 1985, 23:227-235.
25. Ross RJ, McEniery JM, Grossman A, Doniach I, Besser GM, Savage MO. Massive prolactinoma with galactorrhoea in a prepubertal boy. *Postgrad Med J* 1989, 65:403-406.
26. Sauer R. Radiation therapy of brain tumors. In Jellinger K (ed): *Therapy of Malignant Brain Tumors*. New York: Springer-Verlag, 1987 p 232-237.
27. Schroffner WG. Prolactin-secreting pituitary tumor in early adolescence: hormonal and electron microscopical studies. *Arch Intern Med* 1976, 136:1164-1168.
28. Slonim AE, Glick Ad, Island DP, Kasselberg AG. Hyperprolactinemia associated with advanced puberty in a male. *J Pediatr* 1982, 101:236-239.
29. Turkington RW. Secretion of prolactin by patients with pituitary and hypothalamic tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1972, 34:159-164.
30. Wheatley T, Clark JDA, Stewart S. Craniopharyngioma with hyperprolactinemia due to a prolactinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 49:1305-1307.