RESSECÇÃO CIRÚRGICA DE MACROPROLACTINOMA RESISTENTE A AGONISTA DOPAMINÉRGICO: ESTUDO DE CASO

Surgical Resection of a Dopamine Agonist-Resistant Macroprolactinoma: A Case Report

Isadora Silva de Lira[1], David Placido Lopes[2], Joanna Pimentel de Vasconcelos[1], Rafael Jackes Péres[3], Marcos Antônio Barbosa da Silva[2], Fernando Augusto Pacífico[2]

[1]Medical student at the Faculdade de Medicina de Olinda, Pernambuco, Brazil.; [2]Professor at the Faculdade de Medicina de Olinda, Pernambuco, Brazil. ; [3]Medical student at the Faculdade Pernambucana de Saúde, Pernambuco, Brazil.

RESUMO

Os tumores hipofisários secretores de prolactina compreendem cerca de 50% de todos os adenomas hipofisários, dentre os quais apenas 10% são macroadenomas. Paciente do sexo feminino, 63 anos, referia diminuição da acuidade visual havia cerca de 06 meses e cefaleia esporádica. Foi avaliada pela endocrinologia devido à hiperprolactinemia, tendo sido submetida a exame de imagem que detectou a presença de formação expansiva ocupando tecido hipofisário, sugestivo de adenoma hipofisário. Foi então tratada com cabergolina oral, sem controle da hiperprolactinemia. A ressonância magnética de controle, feita havia seis meses, revelou aumento nas dimensões do adenoma, e a paciente foi submetida a tratamento cirúrgico de ressecção do tumor hipofisário por via transnasal-transfenoidal. Os macroprolactinomas são tumores secretores de prolactina, cujo tratamento de primeira escolha é clínico, com agonistas dopaminérgicos. O tratamento de ressecção cirúrgica é raro e indicado para os casos que não respondem ao tratamento clínico.

Palavras-chave: Hipófise; Adenoma; Doenças da hipófise; Neoplasias hipofisárias; Neurocirurgia

ABSTRACT

Prolactin-secreting pituitary tumors account for approximately 50% of all pituitary adenomas, of which 10% are macroadenomas. A 63-year-old woman reported a decrease in visual acuity for about six months and sporadic headaches. The patient was evaluated by endocrinology due to hyperprolactinemia and underwent magnetic resonance imaging (MRI) that identified an expansive formation of pituitary tissue, suggesting a pituitary adenoma. The treatment was performed with oral cabergoline without control of hyperprolactinemia. A control MRI showed tumor enlargement, leading to surgical resection of the pituitary tumor via a transnasal transsphenoidal approach. Macroprolactinomas are prolactin-secreting tumors with clinical first-line treatment using dopaminergic agonists. Surgical resection is rare and is reserved for cases refractory to medical therapy.

Keywords: Adenoma; Neurosurgery pituitary diseases; Pituitary gland; Pituitary neoplasm.

INTRODUÇÃO

Os adenomas da hipófise estão entre os tumores intracranianos mais frequentemente encontrados e, embora em geral benignos, podem levar a sintomas clínicos causados pela superprodução ou pela deficiência hormonal, bem como pela massa tumoral[1].

Os adenomas hipofisários são classificados como microadenomas (< 10 mm), macroadenomas (≥ 10 mm) e adenomas gigantes (≥ 40 mm)[2,3]. Cerca de dois terços dos adenomas de hipófise podem secretar hormônios em excesso[4].

Os tumores hipofisários secretores de prolactina, ou prolactinomas, são mais frequentes em mulheres de 20 a 50 anos e compreendem cerca de 50% de todos os adenomas hipofisários. No entanto, apenas 10% dos prolactinomas são macroadenomas[4].

O tratamento clínico é a primeira escolha na abordagem de todas as causas de hiperprolactinemia, incluindo as tumorais, com taxa de sucesso de até 90% e redução de 60% do volume tumoral. O tratamento cirúrgico é a opção de escolha para os casos em que não há resposta ao tratamento clínico[5].

O presente estudo teve como objetivo um relato de caso de ressecção cirúrgica de macroprolactinoma resistente ao agonista dopaminérgico.

RELATO DE CASO

Este relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Olinda, sob o parecer n.º: 4646864.

Paciente do sexo feminino, 63 anos, referiu diminuição da acuidade visual, mal definida, havia cerca de seis meses, além de dificuldade para ler e assistir à televisão. A paciente também referiu cefaleia esporádica.

Havia sido avaliada pela endocrinologia cerca de dois anos antes devido à hiperprolactinemia, quando foi realizada uma ressonância magnética (RM) do encéfalo que detectou a presença de formação expansiva, ocupando tecido hipofisário sugestivo de adenoma hipofisário. Foi, então, tratada com cabergolina de uso oral, sem controle da hiperprolactinemia.

A RM de controle, feita seis meses antes, revelou aumento nas dimensões do adenoma. A nova RM descrevia formação expansiva que media por volta de 2,1 x 2,0 x 1,6 cm, ocupando quase todo o tecido hipofisário e estendendo-se para a cisterna supra-selar, onde provocava o deslocamento craniano do quiasma óptico. Também foi evidenciado discreto abaulamento lateral, deslocando as artérias carótidas internas ao nível da origem das artérias cerebrais médias, sem envolvimento das mesmas. Por fim, também foi constatado rebaixamento do assoalho selar, porém, sem sinais de erosão ou destruição óssea associada. O diagnóstico foi de lesão hipofisária sugestiva de macroadenoma hipofisário (Figura 1).

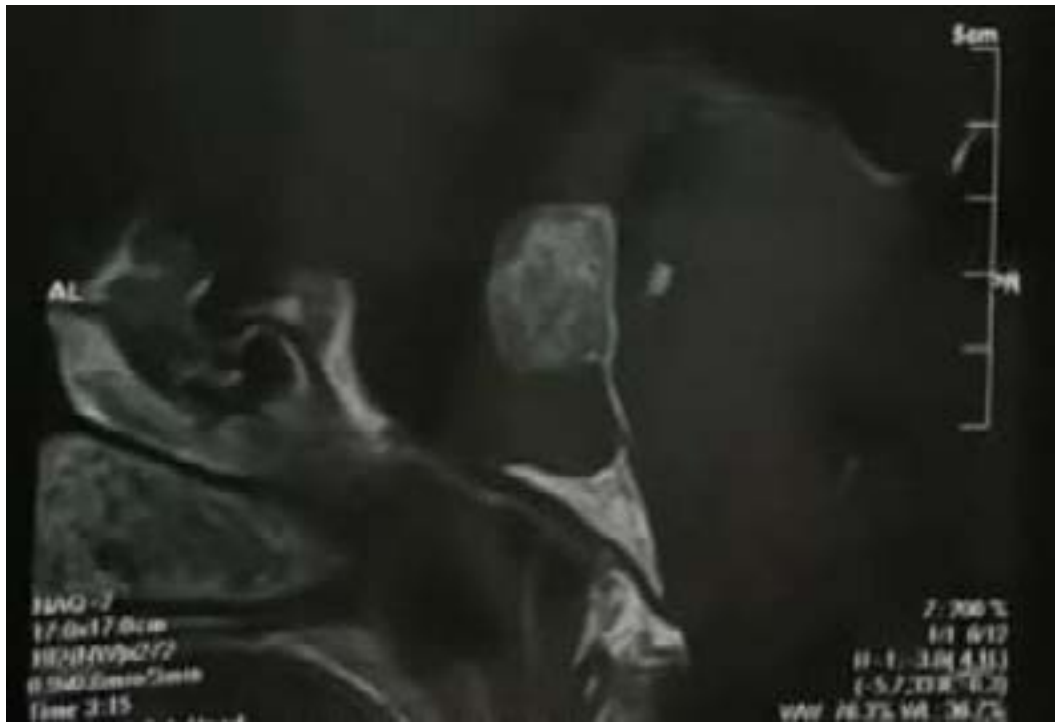


Figura 1. RM da sela túrcica com contraste, corte sagital, demonstrando formação expansiva medindo cerca de 2,1 x 2,0 x 1,6cm, sugestiva de macroadenoma.

A paciente foi submetida a exame de campimetria visual, que revelou hemianopsia heterônima bilateral. O exame neurológico confirmou a alteração de campos visuais, caracterizada pela hemianopsia heterônoma bitemporal, já evidenciada na campimetria visual. Não foram constatadas outras alterações dignas de nota.

A paciente foi submetida a tratamento cirúrgico de ressecção do tumor hipofisário por via transnasal-transfenoidal guiada por endoscopia. Não houve complicações operatórias. A paciente evoluiu no pós-operatório precoce com regressão da hemianopsia e regularização da prolactinemia. O tumor não foi evidenciado na RM pós-operatória, que demostrou parênquima hipofisário mantido e alterações pós-cirúrgicas cicatriciais (Figura 2).



Figura 2. RM do encéfalo, corte sagital, demonstrando parênquima hipofisário mantido e alterações pós-cirúrgicas cicatriciais.

COMENTÁRIOS

Níveis elevados de prolactina inibem o eixo hipotalâmico-hipofisário, resultando em perda de libido, infertilidade e osteoporose em ambos os sexos, além de oligomenorreia ou amenorreia e galactorreia em mulheres e disfunção erétil em homens[6, 7, 8].

Uma das causas mais frequentes de hiperprolactinemia é o tumor hipofisário secretor de prolactina, ou prolactinoma, que eleva os níveis plasmáticos, em geral a valores superiores a 50 ng/mL. Com isso, sempre que houver suspeita clínica dessas neoplasias ou níveis elevados de prolactina, deve ser feita uma avaliação do encéfalo e da sela túrcica por exames de imagem[5].

Uma RM irá determinar a presença de tumor e seu tamanho. Mais de 90% dos prolactinomas são microadenomas[9]. Se nenhum tumor for encontrado, a hiperprolactinemia é idiopática. Um macroadenoma não produtor de prolactina ainda assim pode causar elevações de prolactina a partir da inibição da secreção desse hormônio, comprimindo a haste da hipófise ou o hipotálamo. Um nível de prolactina superior a 200µg/L quase sempre se deve à produção de um prolactinoma, e não de uma compressão da haste hipofisária[10]. Se o tumor for muito grande (> 3 cm), é raro que os níveis elevados de prolactina (em geral > 10.000µg/L) saturem os anticorpos dos ensaios, levando a resultados artefatos baixos ou normais (o "efeito gancho"); para excluir essa possibilidade, os níveis de prolactina devem ser novamente avaliados na diluição de 1: 100[7,8].

Os objetivos do tratamento envolvem o restabelecimento da função gonadal normal e da fertilidade, bem como a redução do tamanho do tumor em pacientes com macroadenomas[7, 8]. Para pacientes com sintomas mínimos que são eugonadais (por exemplo, mulheres com galactorreia leve e menstruação regular) e apresentam resultados normais ou microadenomas na RM, pode-se realizar apenas observação, monitorando os níveis de prolactina a cada 6 a 12 meses.

Em caso de aumento da prolactinemia ou, devido à hiperprolactinemia, do desenvolvimento dos sintomas, pode ser feita uma RM de controle para avaliar o tamanho do tumor, e o tratamento deve ser iniciado. Apenas 5% a 10% dos microprolactinomas apresentam aumento ao longo de 10 anos[6]. Para mulheres com oligomenorreia ou amenorreia e que não desejam engravidar, o estrogênio na forma de contraceptivos orais e outros esquemas de es-

trogênio e progestina são opções terapêuticas razoáveis[7, 8].

O tratamento clínico de pacientes com prolactinomas em geral é realizado com agonistas da dopamina, que ativam os receptores de dopamina nos tumores. Devido à sua alta eficácia e tolerabilidade, a cabergolina demonstrou-se mais eficaz que a bromocriptina na normalização dos níveis de prolactina e na redução de tumores, tendo menos efeitos adversos[6-8]. De 15% a 20% dos pacientes, sobretudo aqueles com macroadenomas, podem necessitar de doses maiores que as convencionais para garantir o controle[11, 12].

É preciso destacar que, embora um risco de 3 a 6 vezes maior de anormalidades valvares cardíacas tenha sido encontrado em pacientes com doença de Parkinson que recebem doses elevadas de cabergolina por mais de 6 meses[13], esse efeito adverso não ocorre em pacientes com prolactinomas tratados com doses convencionais[14]. No entanto, como a dose limite para causar risco valvar é desconhecida, deve-se realizar ecocardiogramas anuais no subconjunto de pacientes que excedem a dose semanal de 2mg[15]. Outro efeito adverso dos agonistas da dopamina que ocorre em cerca de 5% dos pacientes é o comportamento compulsivo, como jogo excessivo e hipersexualidade. Os pacientes devem ser advertidos desse efeito adverso[4].

A cirurgia transesfenoidal é uma opção terapêutica e pode garantir a normalização da prolactina em 65% a 85% dos pacientes com microadenomas e em 30% a 40% daqueles com macroadenomas, com taxas de recorrência de 20% em 10 anos[6]. A radioterapia em geral é reservada para pacientes incomuns (< 5%), cuja hiperprolactinemia e o tumor não podem ser controlados com agonistas ou cirurgia de dopamina[7, 8]. O agente alquilante temozolomida tem sido utilizado para prolactinomas muito agressivos e carcinomas da hipófise, com sucesso limitado[15].

REFERÊNCIAS

1. Yoon N, Shah A, Couldwell WT, Kalani MYS, Park MS. Preoperative embolization of skull base meningiomas: current indications, techniques, and pearls for complication avoidance. Neurosurg Focus 2018 Apr;44(4):E5.
2. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease. Eur J Endocrinol 2014;170(4):R121-R132.
3. Buchfelder M, Schlaffer S. Imaging of pituitary pathology. Handb Clin Neurol 2014;124:151-66.
4. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. JAMA 2017 Feb 7;317(5):516-24.
5. Reis RM, et al. Macroprolactinoma resistente aos agonistas dopaminérgicos: relato de caso. Rev Bras Ginecol Obstet 2004; 26(8):663-7.
6. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev 2006;27(5):485-534.
7. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65(2):265- 73.
8. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(2):273-88.
9. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72(3):377- 82.
10. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65(4):524-9.
11. Ono M, Miki N, Kawamata T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(12):4721-7.
12. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. Eur J Endocrinol 2009;160(5):747-52.
13. Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson disease patients treated with dopamine agonists. Mov Disord 2007;22(13):1936-42.
14. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(3):1025-33.
15. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. J Neurooncol 2014;117(3):421-8.