

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

*SURGICAL RESECTION OF MACROPROLACTINOMA RESISTANT TO DOPAMINE AGONIST: CASE REPORT*

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

<sup>1</sup>Estudante de Medicina da Faculdade de Medicina de Olinda – FMO; <sup>2</sup>Professor da Faculdade de Medicina de Olinda – FMO; <sup>3</sup>Estudante de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS

## RESUMO

**Introdução:** Os tumores hipofisários secretores de prolactina compreendem cerca de 50% de todos os adenomas hipofisários, dentre os quais apenas 10% são macroadenomas. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 63 anos, refere diminuição da acuidade visual há aproximadamente 06 meses e cefaleia esporadicamente. Foi avaliada pela endocrinologia devido à hiperprolactinemia, sendo submetida a exame de imagem que detectou a presença formação expansiva, ocupando tecido hipofisário sugestivo de adenoma hipofisário. Foi então tratada com uso de cabergolina oral, sem controle da hiperprolactinemia. A ressonância magnética de controle há seis meses revelou aumento nas dimensões do adenoma, sendo a paciente submetida a tratamento cirúrgico de ressecção de tumor hipofisário, por via transnasal-transfenoidal. **Comentários:** 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

**Introduction:** Prolactin-secreting pituitary tumors comprise about 50% of all pituitary adenomas, of which only 10% are macroadenomas. **Case report:** Female patient, 63 years old, refers to a decrease in visual acuity for approximately 06 months and headache sporadically. He was evaluated by endocrinology due to hyperprolactinemia, being subjected to an image exam that detected the presence of expansive formation occupying pituitary tissue suggestive of pituitary adenoma. He was then treated with the use of oral cabergoline, without controlling hyperprolactinemia. Control magnetic resonance imaging six months ago showed an increase in the dimensions of the adenoma, and one patient underwent surgical treatment for resection of the pituitary tumor, via transnasal-transfenoidal approach. **Comments:** Macroprolactinomas are prolactin-secreting tumors, the first clinical treatment of choice, with dopaminergic agonists. Treatment of surgical resection is rare and indicated for cases that do not respond to clinical treatment.

**Key words:** pituitary gland; adenoma; pituitary diseases; pituitary neoplasms; neurosurgery.

## INTRODUÇÃO

Os adenomas da hipófise estão entre os tumores intracranianos mais frequentemente encontrados e que apesar de geralmente serem benignos, podem levar a sintomas clínicos causados por superprodução ou deficiência hormonal, bem como pela massa tumoral<sup>1</sup>.

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

Os tumores hipofisários secretores de prolactina ou prolactinomas ocorrem com maior frequência entre mulheres de 20 a 50 anos, e compreendem cerca de 50% de todos os adenomas hipofisários, no entanto, apenas 10% dos prolactinomas são macroadenomas<sup>4</sup>.

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 com redução de 60% do volume tumoral. Contudo, o tratamento cirúrgico torna-se a opção de escolha para os casos em que não há resposta ao tra-

tamento clínico<sup>5</sup>.

Com isso, o presente estudo teve como objetivo relatar um caso de ressecção cirúrgica de macroadenoma resistente a 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, refere diminuição da acuidade visual, mal definida, há aproximadamente 06 (seis) meses, além de dificuldade para ler e assistir televisão. A paciente ainda refere cefaleia esporadicamente.

Foi avaliada pela Endocrinologia há cerca de dois anos atrás, devido à hiperprolactinemia, sendo realizado exame de ressonância magnética (RM) de

encéfalo, que detectou a presença formação expansiva, ocupando tecido hipofisário sugestivo de adenoma hipofisário. Foi então, tratada com uso de cabergolina oral, sem controle da hiperprolactinemia.

A RM de controle há seis meses, revelou aumento nas dimensões do adenoma. Nesta, foi descrita formação expansiva medindo cerca de 2,1 x 2,0 x 1,6 cm, ocupando praticamente todo o tecido hipofisário, estendendo-se para a cisterna supra-selar, onde deslocava cranialmente o quiasma óptico. Foi evidenciado também discreto abaulamento lateral, deslocando as artérias carótidas internas ao nível da origem das artérias cerebrais médias, sem envolvimento das mesmas. Por fim, houve também 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. Ressonância magnética da sela túrcica com contraste, corte sagital, demonstrando formação expansiva medindo cerca de 2,1 x 2,0 x 1,6 cm, 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 heterônima bitemporal já evidenciada na campimetria visual. Sem outras alterações dignas de nota.

A paciente foi submetida a tratamento cirúrgico de ressecção de tumor hipofisário, por

via transnasal-transfenoidal, guiada por endoscopia sem complicações operatórias. Evoluiu no pós-operatório precoce com regressão da hemianopsia e regularização da prolactinemia. Na RM pós-operatória não foi evidenciado o tumor, com parênquima hipofisário mantido e alterações pós-cirúrgicas cicatriciais (Figura 2).

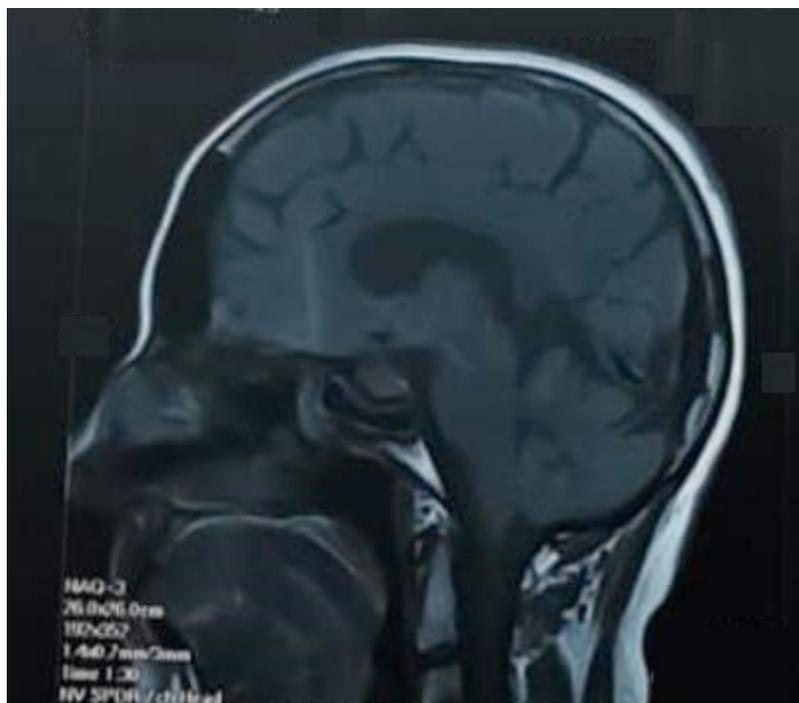


Figura 2. Ressonância magnética do encéfalo, corte sagital, demonstrando parênquima hipofisário mantido e alterações pós-cirúrgicas cicatriciais.

## COMENTÁRIOS

Níveis elevados de prolactina inibem o eixo hipotalâmico-hipofisário, resultando em perda de libido, infertilidade e osteoporose em ambos os sexos, oligomenorréia ou amenorreia e galactorreia em mulheres e disfunção erétil em homens<sup>6-8</sup>.

Uma das causas mais frequentes de hiperprolactinemia são os tumores hipofisários secretores de prolactina ou prolactinomas, que elevam seus níveis plasmáticos geralmente a valores superiores a 50 ng/mL. Com isso, sempre que houver suspeita clínica dessas neoplasias ou níveis elevados de prolactina, deve ser feito estudo do encéfalo e sela túrcica por exames de imagem<sup>5</sup>.

Uma ressonância magnética (RM) irá determinar se um tumor está presente e seu tamanho. Mais de 90% dos prolactinomas são microadenomas<sup>9</sup>. Se nenhum tumor for encontrado, a hiperprolactinemia é idiopática. O macroadenoma não produtor de prolactina pode causar elevações de prolactina a partir da inibição da secreção de prolactina, comprimindo a haste da hipófise ou o hipotálamo. Se o nível de prolactina é superior a 200 µg/L, é quase sempre devido à produção de um prolactinoma, ao invés de uma compressão da haste hipofisária<sup>10</sup>. Se o tumor for muito grande (>3 cm), os níveis elevados

de prolactina (geralmente > 10.000 µg/L), raramente saturam os anticorpos em alguns ensaios, levando a resultados artefatos baixos ou normais (o “efeito gancho”) e os níveis de prolactina devem ser executados novamente na diluição de 1: 100 para excluir isso<sup>7,8</sup>.

No que se refere aos objetivos do tratamento, tem-se o restabelecimento da função gonadal normal e da fertilidade, bem como a redução do tamanho do tumor em pacientes com macroadenomas<sup>7-8</sup>. Para pacientes com sintomas mínimos, que são eugonadais (por exemplo, mulheres com galactorreia leve e menstruação regular) e têm exames de RM normais ou microadenomas, apenas a observação pode ser realizada, monitorando os níveis de prolactina a cada 6 a 12 meses.

Se a prolactinemia aumentar ou os sintomas, devido à hiperprolactinemia se desenvolverem, uma RM de controle pode ser realizada para avaliar o tamanho do tumor e o tratamento deve ser iniciado. Somente 5% a 10% dos microprolactinomas aumentam ao longo de 10 anos<sup>6</sup>. Para mulheres com oligomenorréia ou amenorreia que não desejam engravidar, o estrogênio na forma de contraceptivos orais ou outros esquemas de estrogênio e progestina são uma opção terapêutica razoável<sup>7-8</sup>.

O tratamento clínico de pacientes com prolactinomas geralmente é realizado com agonistas da dopamina, que ativam os receptores de dopamina nos tumores. Devido à sua alta eficácia e tolerabilidade, a cabergolina demonstrou ser mais eficaz na normalização dos níveis de prolactina e na redução de tumores com menos efeitos adversos que a bromocriptina<sup>6-8</sup>. Em torno de 15% a 20% dos pacientes, principalmente aqueles com macroadenomas, podem necessitar de doses maiores que as convencionais para alcançar o controle<sup>11,12</sup>.

Há de se destacar, que embora um risco 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<sup>13</sup>, esse efeito adverso não ocorre em pacientes com prolactinomas tratados com doses convencionais<sup>14</sup>. No entanto, como a dose limite para causar risco valvar é desconhecida, os ecocardiogramas devem ser obtidos anualmente no subconjunto de pacientes que excedem a dose semanal de 2mg<sup>15</sup>. Outros efeitos adversos dos agonistas da dopamina que ocorrem em cerca de 5% dos pacientes, são: comportamento compulsivo, como jogo excessivo e hipersexualidade. Os pacientes devem ser advertidos contra esse efeito adverso<sup>4</sup>.

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

## 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, Schlaffner 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 Obs-*

*et* 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.