

## Tratamento não usual de acroprolactinoma: relato de caso

### *Unusual treatment of acroprolactinoma: case report*

Beatriz Mota Tiburcio<sup>1\*</sup>, Gabriela Mares Campos<sup>1</sup>, Laís Marcatto do-Carmo<sup>1</sup>, Vinicius Alves Lima<sup>1</sup>, Junia Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer<sup>2</sup>.

#### RESUMO

Adenomas hipofisários são tumores benignos da hipófise anterior que, quando funcionais, podem causar repercussões endocrinológicas a depender do hormônio produzido. São classificados como micro ou macroadenomas, se menores ou maiores do que 1cm. A acromegalia é decorrente de hipersecreção de hormônio do crescimento (GH), sendo 98% dos casos devido a adenoma hipofisário secretor de GH. Destes, cerca de 10% a 25% apresentam cossecreção com a prolactina (PRL) causando acroprolactinoma. Estes tumores possuem repercussões insidiosas, com alterações fenotípicas e sistêmicas, tais como: aumento de extremidades, galactorreia, distúrbios de ereção e sintomas neurológicos decorrentes do crescimento tumoral. Este relato descreve um paciente que se manteve sintomático após ressecção transesfenoidal de um acroprolactinoma, considerado tratamento de primeira escolha. Foi introduzida medicação convencional com cabergolina e análogos da somatostatina, com resposta insatisfatória. Em seguida, optou-se pelo pegvisoman (PEG) e radioterapia estereotáxica, com normalização dos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e melhora considerável da hiperprolactinemia. O objetivo deste relato é demonstrar opções eficazes no tratamento do acroprolactinoma, já que a ausência de uma resposta adequada com a terapia preconizada na literatura incentiva a busca por condutas alternativas, sendo necessária a discussão a respeito de novas classes de drogas disponíveis e de passos terapêuticos adicionais.

**Palavras-chave:** Acromegalia; Prolactinoma; Adenoma.

<sup>1</sup> Centro Universitário de Belo Horizonte, Acadêmico de Medicina - Belo Horizonte - MG – Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário de Belo Horizonte, Endocrinologia - Belo Horizonte - MG - Brasil.

#### Instituição:

Centro Universitário de Belo Horizonte, Acadêmico de Medicina - Belo Horizonte - MG – Brasil.

#### \* Autor Correspondente:

Beatriz Mota Tiburcio  
E-mail: biamotatiburcio@gmail.com

Recebido em: 11/04/2018.

Aprovado em: 19/04/2019.

## ABSTRACT

Pituitary adenomas are benign tumors of the adenohypophysis which, when functional, may cause endocrine repercussions depending on the hormone produced. They are classified according to their size, considering micro or macroadenomas if smaller or larger than 1 cm. Acromegaly is due to hypersecretion of growth hormone (GH), with 98% of cases due to secretory pituitary GH adenoma and about 10% to 25% present cosecretion with prolactin (PRL) causing acroprolactinoma. These tumors have insidious behavior with phenotypic and systemic impairments such as: lips, nose and extremities enlargement, galactorrhea, erectile disorders and neurologic symptoms due to tumor growth. This case report describes a symptomatic patient despite transesfenoidal surgery of an acroprolactinoma, considered the first line of treatment. Conventional pharmacological therapy was introduced with cabergoline and somatostatin analogues with unsatisfactory response. Then, pegvisoman (PEG) and stereotactic radiosurgery were chosen, with better levels in insulin growth factor-1 (IGF-1) levels and the significant improvement of the hyperprolactinemia. The aim of this report is to demonstrate effective options in the treatment of acroprolactinoma, since the absence of an adequate response with the first line therapy encourages the search for alternative treatments, being necessary the discussion regarding new classes of drugs and additional therapeutic steps.

**Keywords:** SACromegaly; Prolactinoma; Adenoma.

## INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma condição sistêmica e crônica por hipersecreção de hormônio de crescimento (GH) e de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1).<sup>1</sup> Cerca de 98% dos casos são secundários a adenomas hipofisários secretores de GH e o restante, por hipersecreção eutópica/ectópica deste hormônio. A acromegalia é usualmente diagnosticada na quarta e quinta década, porém com retardo de 8 a 10 anos do início dos sintomas, já que são insidiosos.<sup>1-3</sup> A incidência anual estimada é cerca de 3 a 4 novos casos por milhão, prevalência de 400 a 1000 casos por milhão e mortalidade 1,72 vezes maior do que a população geral.<sup>3,4</sup> As principais morbidades encontradas são cardiovasculares, respiratórias, metabólicas e neoplásicas e alguns estudos mostram maior incidência de cânceres de mama, cólon, próstata e tireoide.<sup>5</sup>

O diagnóstico se dá a partir das manifestações secundárias ao excesso de GH e IGF-1 como fâcies acromegálica, aumento de extremidades e síndrome do túnel do carpo ou pelo efeito de massa tumoral, com cefaleia, déficit visual, diplopia. Em 25% dos casos há cosecreção de prolactina, caracterizando o acroprolactinoma, que pode apresentar também galactorreia, ginecomastia e disfunção erétil.<sup>1,6,7</sup> Em seguida, solicita-se exames laboratoriais: dosagem de IGF-1, GH e de prolactina plasmáticos, além de GH após teste de tolerância oral à glicose (TOTG) para confirmar

o diagnóstico.<sup>2</sup> A propedêutica de imagem é realizada com ressonância magnética (RM) de sela com gadolínio, onde analisa-se tamanho, aspecto, expansão e relação do tumor com estruturas adjacentes, sendo preditores de cura cirúrgica.<sup>1-3</sup>

O tratamento da acromegalia é realizado objetivando-se preferencialmente a cura. O esquema clássico constitui por cirurgia transesfenoidal, medicações (análogos de somatostatina, agonista dopaminérgico, e antagonista do receptor de GH) e conta com radioterapia como última opção.<sup>1</sup> Deve-se focar também no controle das complicações e da observação da massa tumoral pós-cirúrgica para identificar recidivas. Apesar da grande parte dos pacientes que possuem acroprolactinoma obterem sucesso terapêutico com o esquema clássico, uma menor parcela não responde tão bem quando submetidos a este mesmo tratamento.

O objetivo deste trabalho é descrever um quadro de acroprolactinoma sem resposta às terapias usuais, com melhora dramática do IGF-1 com antagonista do receptor de GH e melhora da hiperprolactinemia após radioterapia.

## DESCRIÇÃO DO CASO:

Paciente masculino, 29 anos, sem comorbidades, foi atendido em maio de 2014 com queixa de galactorreia e disfunção erétil. Ao exame, evidenciado ginecomastia, expressão mamilar positiva, aumento de mãos e pés, de partes

moles e prognatismo. Tem história progressiva de ressecção cirúrgica de suposto meningioma há 02 meses, descoberto durante investigação de cefaleia intensa, redução da acuidade visual, diplopia e ptose palpebral à direita, sem outras queixas concomitantes. Sua ressonância magnética (RM - Figura 1) pré operatória revelava volumosa lesão expansiva em seio cavernoso direito, com envolvimento do cavum de Meckel e da carótida interna; se estendendo à cisterna supraselar e sela túrcica, comprimindo quiasma óptico, lobo temporal direito, base do lobo frontal e substância perfurada anterior. Apresentava contornos lobulados medindo 4,6cm x 3,4cm x 4cm. O anátomo-patológico evidenciou adenoma hipofisário. A imunohistoquímica evidenciou hormônios adrenocorticotrófico (ACTH), foliculoestimulante (FSH), tireoestimulante (TSH), e luteinizante (LH) negativos, prolactina positiva em 60% e hormônio do crescimento (GH) em 90%. A RM pós-cirúrgica (Figura 2) evidenciou lesão expansiva sólida compatível com lesão residual/recidivada decorrente da doença de base, centrada no seio cavernoso direito, medindo 2,7 x 2,0cm, insinuando-se para cisterna supraselar; além de tecido anômalo delineando a superfície lateral e inferolateral direita do quiasma óptico, do trato óptico direito e estendendo-se aos planos meníngeos adjacentes.

Foram solicitados exames confirmando alterações hormonais com PRL: 1322 ng/mL (Valor de Referência - VR < 20 ng/mL) e IGF-1 = 1231 ng/mL (VR: 14 - 400 ng/dL para 25 a 39 anos). Além disso, foi investigado hiperparatireoidismo primário pois, apesar de não manifestar nenhum sinal ou sintoma de tumor neuroendócrino funcionante, esta é uma alteração que comumente se manifesta primeiro em Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM). Apresentou níveis de cálcio total = 9,0 mg/dL (8,0 a 10 mg/dL), cálcio iônico = 4,2 mg/dL (VR 4,4 a 5,4 mg/dL), albumina = 4,5 g/dL (VR 3,5 a 4,7 g/dL) e PTH: 57 pg/mL (VR: 10-60 pg/mL), descartando essa hipótese mas ainda aguardando investigação genética para NEM, por ter sido diagnóstico de acromegalia com menos de 30 anos.

Devido ao insucesso do tratamento cirúrgico foi iniciado cabergolina (CAB) 3mg/semana, reajustado até 7mg/semana, mantendo sintomas e controle inadequado dos níveis de prolactina. Adicionado octreotide, um análogo de somatostatina (AS), na dose de 20mg a cada 28 dias. Com ambas medicações os valores hormonais reduziram porém se mantiveram acima do normal (IGF-1 = 557 ng/mL e PRL = 923 ng/mL).

Como havia persistência dos sintomas de hiperprolactinemia, tumor residual delineando o quiasma e o trato óptico direito e resposta inadequada ao tratamento farmacológico preconizado, o paciente foi orientado quanto à necessidade de nova intervenção cirúrgica, porém se recusou. Dessa forma, foi introduzido novo tratamento com pegvisomanto na dose de 10mg/dia com rápido controle de IGF-1 (após 1 mês de uso), tendo sido mantido AS e reduzida CAB para 1mg/semana. Além disso, foi iniciado radioterapia (RT) estereotáxica para redução tumoral com dose administrada de 52,2 Gy em 29 frações num período de 35 dias. Com este esquema alternativo houve normalização de IGF-1 = 281ng/mL e controle subótimo da PRL = 553ng/mL. Além disso, foi necessário reposição com testosterona 250mg de 21/21 dias devido à disfunção erétil e reposição de levotiroxina 150 mg/dia devido à disfunção hipofisária central secundária à cirurgia (TSH:

0,1 ng/dL e VR: 0,7 - 1,5 ng/dL; T4l: 0,78 mUI/L e VR: 0,3 - 4,0 mUI/L). Desde então o paciente segue estável e sem outras comorbidades.

## DISCUSSÃO:

O adenoma hipofisário cossecrator de GH e prolactina define o acroprolactinoma.<sup>1,2</sup> Frequentemente, está associado a sintomas neurológicos decorrentes de seu crescimento que pode exceder os limites da sela túrcica e atingir o quiasma óptico, seios cavernosos e esfenoidal, causando cefaleia, alterações visuais, diplopia, como aos apresentados inicialmente pelo paciente. As alterações fenotípicas são aumento de partes moles, como lábios, nariz, extremidades, alargamento da mandíbula, prognatismo e hiperidrose. Dentre as manifestações decorrentes da hiperprolactinemia, há aumento do tecido mamário, alterações visuais, distúrbios de ereção, diminuição da libido e infertilidade, além de galactorréia, sintomatologia que motivou o paciente a buscar ajuda.<sup>7</sup> Apesar da acromegalia propiciar o surgimento de comorbidades, nenhuma alteração foi apresentada durante sua evolução clínica.<sup>1,4</sup>

Após a suspeita clínica, são necessários exames laboratoriais com a dosagem de IGF-1 plasmático, dosagem isolada de GH e teste de tolerância oral de glicose (TOTG).<sup>8</sup> O GH tem secreção pulsátil durante o dia, podendo ter valores indetectáveis e picos que excedem os limites da normalidade, mesmo numa pessoa saudável, dificultando sua análise. Já o IGF-1 reflete a secreção integrada do GH e não é pulsátil, facilitando sua interpretação. Níveis de GH basal < 0,4 ng/mL (VR < 2,5 ng/dL) e IGF-1 normal para a idade (VR= 114 - 400 ng/dL para 25 a 39 anos) descartam o diagnóstico. Quando elevados, deve ser solicitado teste de TOTG, dosando-se valores subsequentes de GH e glicose a cada trinta minutos por duas horas. O GH deve cair para <1,0 ng/mL para que se exclua acromegalia, caso contrário ela é confirmada.<sup>2,8</sup> Para diagnóstico de hiperprolactinemia observa-se aumento de seu nível sérico (VR < 20 ng/mL).<sup>7,9,10</sup>

Após o diagnóstico laboratorial, a ressonância magnética de sela é o método de imagem preferencial para identificar o adenoma.<sup>11</sup> Em 75-80% identificam-se macroadenomas e delimitam-se as dimensões tumorais, invasão e a proximidade com o quiasma óptico.<sup>2,3,4</sup> Ao ser realizada a RM na investigação de cefaleia foi suspeitado de meningioma, e o paciente foi submetido à cirurgia porém com o anátomo-patológico e a imuno-histoquímica identificando acroprolactinoma. Isso reforça a importância de realização de função hipofisária antes da cirurgia, para melhor determinar a etiologia tumoral. Além disso, em alguns pacientes com adenoma hipofisário, há deficiência hormonal, que deve ser tratada antes da cirurgia, tais como insuficiência adrenal e alterações tireoidianas. Isso pode garantir uma redução do risco cirúrgico, além de melhorar a recuperação do paciente.

O tratamento de escolha adotado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia (Figura. 3) se baseia na cirurgia de retirada da massa tumoral, que o paciente realizou tão logo a detectou.<sup>1</sup> A adenomectomia via transesfenoidal visa cura imediata (75% de chances de cura) e, quase sempre, definitiva.<sup>1,4</sup> É recomendada para micro e macroadenoma intrasselar ou se comprometimento visual. Sua eficácia deve ser avaliada um mês após o procedimento, com dosagens de IGF-1 e GH durante TOTG atingindo nadir de GH <1,0 ng/mL e

IGF-1 normal para idade, porém o paciente manteve seus parâmetros bioquímicos alterados um mês após a cirurgia.<sup>12</sup> A repetição da RM deve ser realizada seis a doze meses após início do tratamento, visando analisar redução do tamanho tumoral.<sup>12</sup> Na RM de controle pós-operatório foi visualizada lesão residual justificando a persistência dos sintomas.<sup>13</sup>

O tratamento farmacológico preconizado para acromegalia é composto por três classes de drogas.<sup>1</sup> Os análogos de somatostatina, a primeira opção pós-cirúrgica, são representados pelo octreotida (OCT), lanreotida (LAN) e pasireotida utilizados de forma adjuvante à cirurgia ou isolados em pacientes que com muitos sintomas antes da cirurgia ou com contra-indicação cirúrgica.<sup>2</sup> Tem como efeitos colaterais desconforto abdominal, flatulência, litíase biliar, alterações do metabolismo de glicose e bradicardia sinusal. Os agonistas dopaminérgicos (DD), representado pela bromocriptina (BRC) e a cabergolina (CAB), são as opções mais antigas, indicados em terapia adjuvante quando há níveis pouco elevados de GH e IGF-1; pacientes não controlados com AS; e adenoma secretor de GH e PRL (pois é a primeira escolha na hiperprolactinemia isolada). Náusea, cefaleia, hipotensão postural, xerostomia e constipação intestinal são efeitos colaterais dos DD. A terceira classe são os antagonistas do receptor de GH, onde o pegvisomanto (PEG) é o único fármaco disponível, indicado para pacientes que não estão controlados ou são intolerantes aos AS. Pacientes que atingiram controle do volume tumoral sem efeito de massa, mas com níveis bioquímicos insatisfatórios com AS, podem se beneficiar de sua associação ao PEG, devido ao efeito sinérgico. Seus efeitos colaterais são elevação de transaminases, lipotrofia e/ou hipertrofia no local de aplicação, além de raramente, crescimento tumoral, motivo pelo qual o paciente descrito teve indicação de radioterapia.<sup>1</sup>

A última opção é a radioterapia, seja ela convencional ou estereotáxica, utilizada em pacientes com insucesso cirúrgico e medicamentoso.<sup>1</sup> Sua utilização é incomum pois, apesar de reduzir o tamanho tumoral e a secreção hormonal, tem um longo período de latência e apresenta efeitos colaterais, como hipopituitarismo, hipogonadismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo central.<sup>1,2</sup> Sua taxa de resposta no controle de crescimento do tumor é de 90%, redução do tamanho tumoral em 58% e normalização de IGF-1 entre 23% e 33%.<sup>1</sup>

O tratamento medicamentoso do caso descrito foi conduzido inicialmente para amenizar os sintomas da hiperprolactinemia com o uso da cabergolina, já que essa era a queixa principal do paciente e seu tumor era cossecretor de GH e PRL. Posteriormente foi introduzido o octreotida, para reduzir os altos níveis de IGF-1. Mesmo com doses altas de ambas medicações os sintomas e os parâmetros bioquímicos não melhoraram. O paciente foi orientado quanto à necessidade de cirurgia porém se recusou a se submeter a novo procedimento. Dessa forma, novas possibilidades de tratamento precisaram ser analisadas. Logo no primeiro mês de uso do pegvisomanto, o paciente teve normalização do IGF-1 que se manteve estável desde então. Entretanto, os níveis sustentadamente elevados de PRL justificaram a utilização também da radioterapia estereotáxica. Embora usualmente não seja tão eficaz em controlar a hiperprolactinemia, no caso descrito, resultou em redução de seus níveis para os valores mais baixos desde o início do tratamento.

Os critérios de remissão são definidos pela normalização dos exames laboratoriais: dosagem aleatória de GH sérico < 1 ng/mL; IGF-1 adequado para idade; GH pós-TOTG < 1,0 ng/mL; PRL < 20 ng/mL, além da melhora sintomática.<sup>1,13</sup> O paciente ainda não alcançou todos os parâmetros bioquímicos característicos de remissão, porém obteve melhora significativa de sintomatologia e parâmetros laboratoriais. Apesar da recorrência ser rara, sugere-se acompanhamento anual com exames laboratoriais, prezando-se pelo GH basal e IGF-1 adequado para idade e sexo; uma vez que o uso de análogo de somatostatina interfere no resultado do GH pós TOTG, e exames de imagem com RM/TC.<sup>2</sup>

## CONCLUSÃO

O caso exposto reforça a importância das novas classes de drogas utilizadas para o tratamento da acromegalia, principalmente naqueles em que exista cossecreção de GH e PRL. O esquema terapêutico clássico - adenectomia transesfenoidal (quando há indicação), associada ao uso dos agonistas dopaminérgicos (CAB) e análogos da somatostatina (OCT e LAN)<sup>2</sup> - nem sempre é suficiente para atingir os níveis esperados de IGF-1 e PRL, além de não alcançar melhora clínica. A associação de um antagonista do receptor de GH (PEG) ao esquema clássico permite uma nova proposta de abordagem, sendo indicado principalmente nesses casos em que não foi atingido o controle com o uso da cabergolina e análogo da somatostatina. Podemos observar que, optado pelo uso do PEG, o nível de IGF-1 do paciente alcançou valor satisfatório rapidamente, fundamentando a importância do uso dessa classe de medicamento em certos indivíduos. É de suma importância lembrar ainda que a radioterapia é reservada como última opção de tratamento em pacientes sintomáticos, mesmo após o esgotamento de todas as drogas disponíveis.<sup>1,8</sup> Apesar do algoritmo de drogas utilizadas, os níveis de prolactina desse paciente ainda se mantiveram alterados, optando-se assim pelo uso da RT. Os níveis de prolactina alcançaram valores subótimos, mas ainda assim mais baixos do que os encontrados anteriormente à terapia. Posto isto, o uso das novas medicações para acromegalia permitiu uma nova abordagem em indivíduos não responsivos ao esquema de primeira escolha. É essencial o conhecimento acerca dessas drogas, proporcionando assim mais uma oportunidade para o alcance do sucesso terapêutico.

## REFERÊNCIAS

1. Vieira NL, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. Recomendações do departamento de neuroendocrinologia da sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia para diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55(2): 91-105.
2. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol metab clin North Am.* 2008; 37(1): 101-22.
3. Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly - advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8(10):605-11.

4. Capatina C, Wass JA. 60 Years of neuroendocrinology: acromegaly. *J Endocrinol*. 2015; 226(2): T141-60.
5. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gastambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia). *Eur J Endocrinol*. 2004; 151 439-446.
6. Vilar L, Valenzuela A, Ribeiro-Oliveira A Jr, Gómez Giraldo CM, Pantoja D, Bronstein MD. Multiple facets in the control of acromegaly. *Pituitary*. 2014; 17(Suppl 1):S11-7.
7. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res* 2003; 15(5):373-7.
8. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11):3933-51.
9. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:273.
10. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, Van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med*. 1978; 299(16):847-52.
11. Oliveira AR Jr, Barkan A. The changing face os acromegaly-advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 101.
12. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012; 1:33.
13. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary*. 2016; 19(6):547-51.