



Coprodução de hormônio do crescimento e prolactina em paciente com sela túrcica parcialmente vazia primária: relato de caso

Growth hormone and prolactin production in a patient with partial primary empty sella: a case report

Leticia L.G. Da Silva, Lucas N.L. Dos Santos, Tharles C. Ramiro, Ingrid F. Bittenbender, Bruna K. Bassoli, Camila M. Nacife*

Curso de Medicina, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Roraima, Brasil.

RESUMO

Introdução: A síndrome da sela túrcica vazia é um diagnóstico neurorradiológico que evidencia a redução ou o achatamento da glândula pituitária, com prevalência em torno de 8 a 35% na população geral. **Objetivo:** Este estudo de caso relata a associação entre sela túrcica parcialmente vazia primária e elevados níveis de hormônio do crescimento e prolactina. **Métodos:** Homem de 67 anos, proveniente do hospital Coronel Mota, Boa Vista/RR, sem queixas específicas, encaminhado ao ambulatório de Endocrinologia para investigação de alteração em região selar. Após realização de anamnese e exame físico, iniciou-se investigação de acromegalia. Foram solicitados basais hipofisários e ressonância magnética de sela túrcica com contraste. **Resultados:** O exame físico geral evidenciou fácies acromegálica, alargamento nasal, macroglossia e cutis verticis gyrata frontal. O exame radiológico demonstrou sela túrcica parcialmente vazia. A avaliação laboratorial confirmou a suspeita clínica de acromegalia e revelou a presença de hiperprolactinemia. Optou-se por tratar o paciente com cabergolina 1.5mg/semana e encaminhá-lo para centro especializado em neuroendocrinologia. **Conclusão:** Este relato mostra um caso de sela parcialmente vazia primária e coprodução de hormônio do crescimento e prolactina, tornando esta associação interessante, uma vez que somatotropinomas são em sua maioria (80%) macroadenomas. Além disso, ressalta-se para o subdiagnóstico da acromegalia, uma vez que os sintomas são inespecíficos e insidiosos, acarretando elevada morbimortalidade e redução da expectativa de vida dos pacientes acometidos.

Palavras-chave: Acromegalia, hiperprolactinemia, sela vazia.

ABSTRACT

Introduction: The empty sella syndrome is a neuroradiological diagnosis that shows pituitary gland reduction or flattening, with a prevalence of around 8% to 35% in general population. **Objective:** We report a case in which there is an association between partial primary empty sella syndrome and high levels of growth hormone and prolactin. **Methods:** A 67-year-old man, from Coronel Mota Hospital, Boa Vista / RR, with no specific complaints, was referred to the Endocrinology ambulatory to investigate a modification in sella area. After anamnesis and physical examination, acromegaly research began. Pituitary hormones and magnetic resonance imaging of the sella turcica with contrast were requested. **Results:** General physical examination revealed acromegalic face, nasal enlargement, macroglossia and frontal cutis verticis gyrata. Radiological examination showed partial empty sella. Laboratory evaluation confirmed the clinical suspicion of acromegaly and revealed hyperprolactinemia presence. It was decided to treat the patient with cabergoline 1.5 mg / week and to refer him to a center specialized in neuroendocrinology. **Conclusion:** This report shows a case of partial primary empty sella and co-production of growth hormone and prolactin, making this association interesting, since somatotropinomas are mostly (80%) macroadenomas. In addition, the underdiagnosis of acromegaly is highlighted, since the symptoms are nonspecific and insidious, leading to high morbidity and mortality and reduction of the affected patients life expectancy.

Keywords: Acromegaly, hyperprolactinemia, empty sella.

*Autor correspondente (corresponding author): Camila M. Nacife
Curso de Medicina, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Roraima, Brasil.
Avenida Capitão Ene Garcez, 2413, Aeroporto, Boa Vista, Roraima, Brasil.
CEP 69310-000 Fone: +55 95 3621-3145
E-mail: camilanacife@gmail.com
Recebido (received): 13/03/2018 / Aceito (accepted): 10/04/2018

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da sela túrcica vazia pode estar associada ou não a alterações nos hormônios hipofisários (ZUHUR et al., 2014, ARUNA et al., 2014). Esta condição é dita primária quando há uma formação congênita incompleta do diafragma selar e herniação da membrana aracnoide na sela túrcica, pressionando a hipófise. Podendo também ser

secundária quando associada a outros fatores como tumores, radiação, traumas, infecções e doenças autoimunes (DE MARINIS et al., 2005). Além destas, destaca-se a apoplexia hipofisária que é considerada uma das principais causas de sela vazia em pacientes com tumores pituitários.

Radiologicamente, a sela vazia é definida como parcial quando menos de 50% da sela é preenchida com líquido

cefalorraquidiano (LCR) e a glândula pituitária tem espessura ≥ 3 mm. Define-se, portanto, como total quando mais do que 50% da sela é preenchida com LCR e a espessura da glândula tem ≤ 2 mm de diâmetro (ZUHUR et al., 2014) na ressonância magnética.

Até 25% dos adenomas secretores de hormônio do crescimento (GH) cossecretam prolactina (PRL) (RAHMAN et al., 2014). A combinação de um microadenoma, lesão com diâmetro de até 10 mm, produtor de GH e sela vazia não é rara. Segundo o estudo de Liu e colaboradores (2014), tal associação correspondeu a 20% do total de casos no período avaliado, tornando-a significativa. Todavia, no estudo de Neto e colaboradores (2011) foi evidenciado que cerca de 80% dos pacientes acromegálicos apresentam macroadenoma (> 10 mm) ao diagnóstico.

Alguns autores sugerem que microadenomas podem ser tão pequenos que ocasionalmente não são detectados em exames de imagem. No estudo de Sasagawa e colaboradores (2017), os adenomas não detectados em imagem de ressonância magnética foram definidos como adenoma oculto, e o tamanho foi considerado como sendo menor que 2,0 mm.

Este artigo relata o caso de um paciente portador de acromegalia e hiperprolactinemia associado à sela túrcica parcialmente vazia primária e ausência de adenoma radiologicamente manifesto.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo do tipo Relato de Caso, utilizando-se informações retrospectivas, obtidas diretamente do prontuário médico.

Para tanto, foi estudado um único indivíduo proveniente do Hospital Coronel Mota, Boa Vista/RR, acompanhado no ambulatório de Endocrinologia. Após anamnese e exame físico, foram solicitados os seguintes exames hormonais: hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), prolactina, pesquisa de macroprolactina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol basal (8h), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), testosterona total, hormônio tireoestimulante (TSH) e tiroxina livre (T4L). Além dos exames laboratoriais, foi feita avaliação radiológica através de ressonância magnética de sela túrcica com contraste. O diagnóstico de acromegalia e coprodução de prolactina foi realizado e no exame de imagem evidenciou-se sela túrcica parcialmente vazia primária. A história que compõe este relato fora obtida diretamente do prontuário médico, utilizando-se informações e dados obtidos nos resultados de exames e relatórios descritos no mesmo. Não foram realizados exames, procedimentos ou intervenções clínicas.

Todos os procedimentos do estudo seguiram os aspectos éticos previstos nos termos da Resolução nº 466/CNS/MS, de 12 de dezembro de 2012 e demais resoluções complementares à mesma. Os pesquisadores asseguram o sigilo dos dados coletados e a utilização de tais informações única e exclusivamente para fins científicos, preservando, integralmente, o anonimato do paciente.

3. RESULTADOS

3.1. Relato de caso

R.N.F.L., sexo masculino, 67 anos, foi encaminhado para a endocrinologia após exame de imagem sugerir alteração

em região selar. O paciente não possuía queixas específicas. No exame físico geral, notava-se fâcies acromegálica, alargamento nasal, macroglossia e cutis verticis gyrata frontal, além de espessamento das falanges (Figura 1A). Sinais vitais sem alterações.

Após a suspeita diagnóstica iniciou-se avaliação dos hormônios hipofisários. Os exames laboratoriais (Tabela 1) mostraram elevação do GH (Basal: 7,39 ng/mL VR $< 0,4$), IGF-1 (872 ng/mL VR: 69-200) e prolactina (28,40 ng/mL VR: 2,60-13,10) sem outros fatores para falso-positivos. Outros exames revelaram pesquisa de macroprolactina negativa, ACTH de 22,9 pg/mL, Cortisol basal (das 8h) de 13,6 mcg/dL, TSH de 1,53 mUI/mL (0,38-5,33), T4L de 1,09 ng/dL (0,54-1,24), FSH de 10,44 mUI/mL (1,27-19,26), LH de 2,66 mUI/mL (1,24-8,62), Testosterona total de 356 ng/dL (>350). Débito urinário 24h: 1.220 ml/24h.

A ressonância magnética de sela túrcica evidenciou sela parcialmente vazia, com assimetria da glândula hipófise, sem áreas de contrastação anômala, cisto ou nódulo (Figura 1B). O paciente recebeu diagnóstico de acromegalia e coprodução de prolactina, associada à sela parcialmente vazia primária. Eixo gonadotrófico, tireotrófico e adrenocorticotrófico preservados. Foi iniciado tratamento neoadjuvante com cabergolina 1,5 mg/semana, devido à ausência de disponibilidade de análogos de somatostatina e pegvisomanto, e realizado encaminhamento para centro especializado em neuroendocrinologia (avaliação do risco x benefício de abordagem neurocirúrgica ou medicamentosa) fora do Estado.

Tabela 1. Resultado dos exames laboratoriais do paciente.

Exames	Resultado	Valores de referência
GH	7,39 ng/mL	$< 0,4$ ng/mL
IGF-1	872 ng/mL	69-200 ng/mL
Prolactina	28,40 ng/mL	2,60-13,10 ng/mL
Macroprolactina	Negativa	-
TSH	1,53 mUI/mL	0,38-5,33 mUI/mL
T4L	1,09 ng/dL	0,54-1,24 ng/dL
Cortisol (8h)	13,6 mcg/dL	>10 mcg/dL
ACTH	22,9 pg/mL	7,2 -66,3 pg/mL
FSH	10,44 mUI/mL	1,27-19,26 mUI/mL
LH	2,66 mUI/mL	1,24-8,62 mUI/mL
Testosterona total	356 ng/dL	>350 ng/dL

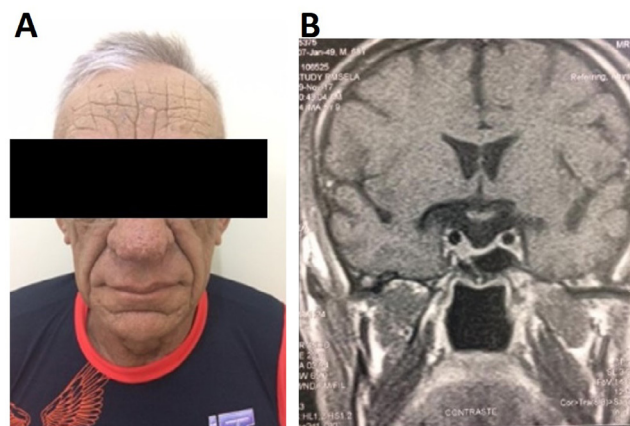


Figura 1. (A) Fâcies acromegálica. Presença de Cutis verticis gyrata: crescimento excessivo da pele, caracterizado por pregas e sulcos na frente e alargamento nasal. **(B)** Imagem de ressonância magnética de sela túrcica com contraste, corte coronal. Sela túrcica parcialmente vazia e assimetria da glândula hipófise, com maior quantidade de parênquima junto à hemiglândula direita. Sem áreas de contrastação anômala, cisto ou nódulo. Quiasma anatômico.

4. DISCUSSÃO

A acromegalia é uma doença rara com incidência de 3-4 casos por um milhão, e mortalidade 2-3 vezes superior à população geral (MANUYLOVA et al., 2016). Em 98% dos casos, a doença é causada por um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma), e em cerca de 2% dos casos pela hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador do GH (GHRH) e muito raramente pela secreção ectópica de GH (NETO et al., 2011).

Os adenomas mistos (somatotrofos, lactotrofos) são os principais responsáveis pela cossecreção de GH e PRL. Um segundo tipo de adenoma cossecretor é caracterizado por um agregado de células mamossomatotróficas monomórficas com os hormônios GH e PRL, secretados a partir de uma única célula. Encontra-se em aproximadamente 8 a 10% de tumores secretores de GH. Nestes adenomas citados anteriormente os pacientes acromegálicos podem não ter sinais e sintomas de hiperprolactinemia no momento do diagnóstico. O terceiro tipo é constituído de células-tronco primitivas acidófilas com secreção hormonal dupla em uma única célula. Em contraste com os demais, os pacientes geralmente apresentam sintomas de excesso de prolactina primeiramente, e pouco depois, desenvolvem características da hipersecreção do GH (MANUYLOVA et al., 2016).

No caso relatado o paciente não apresenta sinais e sintomas de hiperprolactinemia no momento do diagnóstico, como disfunção erétil, infertilidade e hipogonadismo hipogonadotrófico, apesar dos níveis elevados do hormônio. Ressalta-se, porém, o exame ectoscópico e os sinais típicos de acromegalia: fácies acromegálica, macroglossia, cutis verticis gyrata frontal e espessamento das falanges.

É importante salientar que a síndrome da sela vazia é caracterizada por heterogeneidade tanto nas manifestações clínicas como nas alterações hormonais (CHILOIRO et al., 2017), pois a compressão da glândula pituitária ou da sua haste pode causar insuficiência da função glandular hipofisária. Essa insuficiência pode ser de graus variados: pan-hipopituitarismo, déficit hormonal isolado, com valores de prolactina elevados ou normais.

Apesar da melhora na acurácia diagnóstica de pacientes acromegálicos, esta patologia continua a ser subdiagnosticada segundo Manuylova e colaboradores (2016), expondo os pacientes à hipersecreção prolongada de GH causando complicações vasculares, respiratórias e neoplásicas; além de alterações endócrinas (VILAR, 2016). No caso descrito, o paciente apresenta valores inequívocos de IGF-1 e GH basal, que dispensam a necessidade de teste de supressão com glicose (KATZNELSON et al., 2014).

Esses resultados corroboram com a hipótese de que no caso relatado o paciente possa apresentar um microadenoma produtor de GH que não foi evidenciado no exame radiológico, em associação à sela parcialmente vazia primária. Ademais, o que torna interessante esta discussão é que em revisão de trabalhos publicados nos últimos 20 anos, a deficiência, e não a hipersecreção, do hormônio do crescimento representa o déficit hipofisário mais frequente na população adulta com síndrome da sela vazia primária, ocorrendo em 4 a 57,1% dos casos. Já a hiperprolactinemia é documentada em 7-10% desses pacientes (CHILOIRO et al., 2017).

Por fim, o tratamento de escolha da acromegalia é a abordagem neurocirúrgica, via transesfenoidal, havendo também a possibilidade de tratamento adjuvante ou

neoadjuvante com medicamentos análogos da somatostatina, pegvisomanto, agonistas dopaminérgicos e até radioterapia (KATZNELSON et al., 2014).

5. CONCLUSÃO

A coexistência de acromegalia e sela vazia ou parcialmente vazia não é incomum, embora o mecanismo subjacente desta combinação ainda não esteja claro. Apesar deste tipo de imagem ser evidenciado incidentalmente na maioria dos casos, a associação com distúrbios hormonais torna necessário o rastreamento rotineiro dessas alterações nos pacientes assintomáticos, evitando-se aumento da morbimortalidade à curto e longo prazo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade Federal de Roraima e o Hospital Coronel Mota pelo apoio à condução da pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Zuhur, SS; Kuzu, I; Ozturk, FY; Uysal, E; Altuntas, Y. Anterior Pituitary Hormone Deficiency in Subjects with Total and Partial Primary Empty Sella: Do All Cases Need Endocrinological Evaluation. *Turkish Neurosurgery*, v. 24, p. 374-379, 2014.
- Aruna, P; Sowjanya, B; Reddy, PA; Krishnamma, M; Naidu, JN. Partial Empty Sella Syndrome: A Case Report and Review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, v. 29, n. 2, p. 253-256, 2014.
- De Marinis, L; Bonadonna, S; Bianchi, A; Maira, G; Giustina, A. Primary Empty Sella. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 90, p. 5471-5477, 2005.
- Chiloiro, S; Giampietro, A; Bianchi, A; Tartaglione, T; Capobianco, A; Anile, C; de Marinis, L. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Primary empty sella: a comprehensive review. *European Journal of Endocrinology*, v.1, p. 275-285, 2017.
- Manuylova, E; Calvi, LM; Hastings, C; Vates, GE; Johnson, MD; Cave Jr, WT; Shafiq, I. Late presentation of acromegaly in medically controlled prolactinoma patients. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, v. 2016, 2016.
- Rahman, M; Torres, IJ; Alkabbani, A; Salvatori, R; Rodríguez, FJ; Hinojosa, AQ. Synchronous GH and prolactin secreting pituitary adenomas. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, v. 2014, 2014.
- Neto, LV; Abucham, J; De Araujo, LA; Boguszewski, CL; Bronstein, MD; Czepielewski, M; Jallad, RS; Musolino, NRC; Naves, LA; Júnior, ARO; Vilar, L; Faria, MS; Gadelha, MR. Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 55, n. 2, p. 91-105, 2011.
- Katznelson, L; Laws, ER; Melmed, S; Molitch, ME; Murad, MH; Utz, A; Wass, JAH. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, p. 3933-3951, 2014.

- Liu, W; Zhou, H; Neidert, MC; Schmid, C; Bernays, RL; Ni, M; Zhou, D; Jia, G. Growth hormone secreting pituitary microadenomas and empty sella- An under-recognized association? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 126, p. 18-23, 2014.
- Sasagawa, Y; Hayashi, Y; Tachibana, O; Oishi, M; Fukui, I; Iizuka, H; Nakada, M. Clinical characteristics of acromegalic patients with empty sella and their outcomes following transsphenoidal surgery. *Pituitária*, v. 20, p. 403-408, 2017.
- Vilar, L; Kater, CE; Naves, LA; Freitas, MC; Fleseriu, M. *Endocrinologia Clínica*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2016.