

Prolactinoma e a disfunção sexual – um relato de caso

Isabel Silva Araújo Borges¹; Jackellyne Alves Peres Gomes¹; Mariana Marques Velasco Nascimento¹; Poliana Höhl de Paiva¹; Raíssa Vasconcelos Bittencourt Boaventura¹; Constanza Thaise Xavier Silva²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Prolactinomas são os adenomas de hipófise mais comuns que aumentam o nível de prolactina circulante (hormônio responsável pelo desenvolvimento da glândula mamária e a produção de leite em mulheres, e estimular a função testicular em homens) e diminui o nível de Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH) no hipotálamo. Essa alteração leva a consequências, como o hipogonadismo e a disfunção sexual. Dessa forma, o presente relato teve como objetivo relatar o caso de um paciente do sexo masculino de 55 anos de idade, com história de disfunção erétil total e exames sugestivos de prolactinoma. Foi solicitada uma ressonância magnética que mostrou nódulo de 7mm lateralmente à esquerda da adeno-hipófise, acompanhado de um microadenoma hipofisário. Exames de sangue apresentaram testosterona total de 113 mg/dl e testosterona livre de 2,2 mg/dl. Apresentava ainda cefaleia, roncos durante a noite e astenia. Além disso, o paciente apresentava obesidade grau II. Após esses achados, iniciou-se o tratamento com o uso de Cabergolina associado a um ansiolítico e Topiramato, bem como a recomendação para a realização de exercícios físicos. Posteriormente foi iniciado o tratamento com Loderafina. Atualmente o paciente encontra-se com as atividades sexuais retomadas normalmente e exames dentro do padrão, tendo demonstrado uma boa evolução com o tratamento indicado. Diante disso, o caso relatado e publicações levantadas trazem à luz a discussão da terapêutica de reestabelecimento da função sexual e da normalidade de níveis hormonais. No caso em questão, a abordagem clínica adotada obteve grande sucesso tendo em vista a eficácia para reversão do quadro do paciente. Assim, é notório que os prolactinomas estão diretamente ligados com a disfunção sexual devido à

Palavras-chave:

Prolactinoma.
Hiperprolactinemia.
Disfunção sexual.

alteração dos níveis hormonais dependentes da parte afetada pelo tumor hipofisário, e por esse motivo é importante fomentar a discussão dessa patologia, a fim de aumentar o bom prognóstico dessa situação.

INTRODUÇÃO

Prolactinomas são os adenomas de hipófise mais prevalentes, nos quais o nível sérico de prolactina circulante (hiperprolactinemia) é aumentado, levando a diminuição da liberação de hormônios gonadotróficos, como Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH) no hipotálamo por meio do feedback negativo (GLEZER; BRONSTEIN, 2014).

A prolactina (PRL) é um hormônio produzido por um tipo celular chamado Lactotropos presentes na parte anterior da hipófise (ou adeno-hipófise) e sua secreção é mediada por peptídeos produzidos no hipotálamo quando estimulado por feedback negativo (GUELHO et al., 2016; GUYTON; HALL, 2017).

Tem como função desenvolver a glândula mamária e estimular a produção de leite em mulheres. Nos homens, tem o papel de estimular a função testicular aumentando o número de receptores FSH e LH (GUYTON; HALL, 2017). Além disso, tem atuação no metabolismo de ambos os sexos (GLEZER; BRONSTEIN, 2014).

A hiperprolactinemia leva a um quadro de hipogonadismo hipogonadotrópico, que se traduz por sinais de disfunção gonadal e sexual, em ambos os sexos. Nos homens os principais sintomas observados são diminuição da libido e a disfunção erétil, além de infertilidade, ginecomastia, galactorreia e osteoporose, que são quadros menos comuns. Além disso, a expansão tumoral pode causar cefaléia e distúrbios visuais como a hemianopsia bitemporal, por compressão de estruturas anatômicas próximas (SILVA, 2012).

A infertilidade advém da indução do hipogonadismo pelo prolactinoma, que gera inibição da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotropina e, conseqüentemente, do FSH e do LH e a pulsatilidade da testosterona. Esse quadro de hipogonadismo afeta a espermatogênese, acometendo a qualidade do esperma, que tem motilidade prejudicada, levando à parada espermatogênica, além de resultar em alterações morfológicas dos testículos. Dessa forma, os homens passam a apresentar diminuição da libido, disfunção erétil, diminuição do volume ejaculado e oligospermia, o que resulta, conseqüentemente, na infertilidade (DE ROSA et al., 2003).

O diagnóstico é realizado por meio da medição dos níveis séricos da prolactina, através de punção venosa, e pode ser realizado em qualquer período do dia. Em sua maioria, pode ser efetuado com apenas uma medição, mas se necessário secundárias, indica-se espaçar intervalo de 15 a 20 min uma vez que ocorre a pulsatilidade da liberação da prolactina (GONZAGA, 2014).

A finalidade do tratamento do prolactinoma é restabelecer os níveis normais de prolactina, com o objetivo de alcançar eugonadismo e a fertilidade, além de suspender a galactorreia e controlar o tamanho tumoral (FEBRASGO, 2018). Nesse contexto, existem algumas abordagens distintas para a resolução dessa patologia, que se difere em tratamento medicamentoso, tratamento cirúrgico e radioterapia (GLEZER; BRONSTEIN, 2014).

Nessa linha de raciocínio, no que diz respeito ao tratamento medicamentoso, a conduta considerada padrão-ouro é a administração de agonistas dopaminérgicos (AD), que proporcionam manejo hormonal e diminuição da massa do tumor. Desse modo, dentre os fármacos que podem ser usados, a cabergolina (CAB), agonista específico dos receptores D2, é a droga de primeira escolha (PROTOCOLO DE HIPERPROLACTINEMIA NO ADULTO, 2015).

Em contrapartida, o tratamento cirúrgico é mais direcionado a pacientes intolerantes ou resistentes às drogas, que apresentaram complicações do tumor, com evolução para hemorragia ou rinoliquorréia, ausência de resposta imediata à terapia medicamentosa e, principalmente, em pacientes com macroadenomas invasivos que comprimem o quiasma óptico. Além disso, considera-se essa alternativa caso seja uma opção do paciente. Portanto, a abordagem cirúrgica é altamente considerada em casos muito graves, agressivos e urgentes dessa disfunção (VILAR; NAVES; GADELHA, 2003).

Por fim, a radioterapia é a opção que só deve ser considerada caso as outras duas abordagens não apresentem sucesso, tendo em vista que o prolactinoma está entre os tumores hipofisários mais resistentes ao tratamento radiológico, além de serem relatados efeitos adversos como hipopituitarismo e risco aumentado de acidente vascular cerebral e neoplasias secundárias (BRASIL, 2015).

Diante do exposto supracitado, é possível constatar que o prolactinoma é uma patologia que pode ser solucionada de diferentes formas de acordo com a situação de cada paciente, resultando em altos níveis de cura e recuperação da fertilidade, que é o objetivo central do processo de tratamento (GLEZER; BRONSTEIN, 2014).

Dessa forma, o presente relato teve como objetivo relatar o caso de um paciente de 55 anos do sexo masculino com prolactinoma que resultou em um quadro de disfunção sexual.

RELATO DE EXPERIÊNCIA

Paciente do sexo masculino, 55 anos, 1,73 centímetros de altura, 111 quilogramas, procurou serviço médico em setembro de 2014 queixando disfunção erétil total, cefaleia, roncos durante a noite e astenia. Depois da avaliação do paciente, foram solicitados alguns exames, que apresentaram os seguintes resultados: glicemia 110 mg/dl, colesterol total 237 mg/dl, Lipoproteínas de baixa densidade (LDL) 172 mg/dl, testosterona livre 1,89 mg/ml, prolactina 80,6 mg/dl e LH e FSH inibidos.

Com esses dados, foi demandada uma ressonância magnética do crânio que mostrou nódulo de 7mm lateralmente a esquerda da adeno-hipófise, acompanhado de um microadenoma hipofisário. Foram repetidos alguns exames e outros novos solicitados, que expuseram glicemia de jejum 122 mg/dl, glicemia pós prandial 210 mg/dl, hemoglobina 6,9 mg/dl, LH 1,3 mg/dl, 2,8 mg/dl, prolactina 82,4 mg/dl, presença de macroprolactinoma na ressonância refeita, testosterona total 113 mg/dl, testosterona livre 2,2 mg/dl. A função tireoidiana foi investigada e estava dentro do padrão de normalidade. Portanto, foi diagnosticado diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, obesidade grau II, e prolactinoma.

Diante desse panorama, iniciou-se o tratamento com Cabergolina 0,5 mg, duas vezes por semana, associado a um ansiolítico e Topiramato. Além disso, foi recomendado redução de peso por meio de uma dieta hipocalórica e equilibrada, acompanhada da prática de exercícios físicos.

O paciente evoluiu em 2 meses com redução de peso (97 kg), prolactina normalizada (1,4 mg/dl), glicemia de jejum dentro da faixa de normalidade (89 mg/dl), glicemia pós prandial reduzida e normal (88mg/dl), hemoglobina glicada de 5,1 mg/dl, colesterol reduzido (168 mg/dl), LDL 110 mg/dl, testosterona total normal (341 mg/dl), bem como a testosterona livre (5,46 mg/dl).

Depois desse período de tratamento, a dose de Cabergolina foi reduzida a um comprimido por semana e a perda de peso continuou sendo recomendada. Contudo, a disfunção erétil permaneceu, e, então, foi iniciado o tratamento com Loderafina (falta colocar a dose e vezes por semana).

Em uma reavaliação, depois de 18 meses do início do tratamento, o paciente apresentou-se normotenso, com peso de 93kg, prolactina 1,6 mg/dl, e principalmente, com o início de algumas funções sexuais. Depois de mais algum tempo de tratamento, paciente atingiu 89 kg, não se queixou mais dos roncos durante a noite, mas ainda apresentava microadeoma de 7mm sem nenhuma alteração, mesmo mostrando prolactina abaixo de 3 e testosterona total e livre dentro do padrão normal.

Dando sequência ao tratamento, em março de 2015, paciente relatou ter relações sexuais, mas ainda continua sendo acompanhado. Sua última consulta foi em novembro de 2018, quando apresentou constância do peso, além de glicemia, colesterol, LDL e testosterona normal e livre dentro dos valores normais. Atualmente foi prescrito Dostinex 0,5 mg uma vez por semana.

DISCUSSÃO

Sabe-se que os prolactinomas são os tumores hipofisários mais comuns (cerca de 60%), e, apesar de afetar com mais prevalência as mulheres entre 30 e 40 anos, a partir da quinta década, a incidência entre o sexo feminino e masculino é a mesma. Contudo, os aspectos clínicos do curso da doença e do tratamento em homens ainda é pouco estudado e abordado, portanto, é importante que a comunidade médica e científica elucide eficientemente as características dessa disfunção (BRAUCKS et al., 2003).

Nesse contexto, é importante pontuar as especificidades do prolactinoma no sexo masculino e indicar as principais manifestações clínicas e laboratoriais desde o princípio da patologia. Então, dentre

os sinais e sintomas mais prevalentes nos homens vale citar: diminuição da libido, disfunção erétil, infertilidade, ginecomastia e galactorreia. A osteoporose é observada com menos incidência, em casos diagnosticados muito tardiamente. Com relação à investigação de exames de laboratório, é notável a prolactina basal acima de 100 ng/ml, FSH e LH inibidos e E2 diminuído assim como a testosterona (PROTOCOLO DE HIPERPROLACTINEMIA NO ADULTO, 2015).

Paralelo às dosagens de prolactina, é significativo abordar que cada valor descrito nos exames é associado a uma etiologia diferente, tornando-se útil para o diagnóstico. Sendo assim, valores até 100 ng/mL estão mais associados ao excesso de medicamentos psicoativos, estrógenos, além de causas idiopáticas e microprolactinomas; acima de 200 ng/L relacionam-se aos prolactinomas e valores superiores a 250 ng/mL indicam macroprolactinomas (BRASIL, 2015).

Durante a avaliação desse paciente com sinais ou sintomas e exame laboratorial compatíveis com quadro de hiperprolactinemia, é fundamental que causas fisiológicas e farmacológicas sejam descartadas por meio de anamnese e exame físico bem detalhados. Além disso, dentro desse diagnóstico diferencial, é necessário a dosagem do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e a realização de exames das funções renal e hepática, para que sejam excluídas hipóteses de hipotireoidismo, insuficiência hepática e renal (FEBRASGO, 2015).

Em virtude da confirmação da hiperprolactinemia e do afastamento de causas secundárias, o paciente deve então ser submetido a uma ressonância magnética (RM) da região selar para pesquisa do prolactinoma. Na RM, é possível identificar lesões compatíveis com microprolactinomas (<1cm) ou com macroprolactinomas (>1cm), enquanto prolactinomas gigantes são aqueles cujo diâmetro ultrapassa 4 cm (GLEZER; BRONSTEIN, 2014).

O tratamento dessa patologia tem como objetivo restaurar as funções gonadal e sexual por meio da regulação dos níveis de prolactina, sendo os agonistas da dopamina, como a bromocriptina e a cabergolina (CAB), a terapia de escolha. Essa escolha é baseada no fato de as células de tumores hipofisários expressarem o subtipo D2 de receptor de dopamina, que são os alvos farmacológicos dessas medicações, uma vez que a dopamina, ao se ligar a esses receptores, provoca uma redução do metabolismo celular, da transcrição do gene da prolactina, do volume e morte celular (GONZAGA; CASULARI, 2014).

A bromocriptina pode ser iniciada com dose diária de 1,25 mg, com aumento gradual para evitar eventos adversos até atingir a dose máxima de 2,5 mg três vezes ao dia. Já a cabergolina usualmente é iniciada nas doses semanais de 0,25 a 0,5 mg, com aumento da dose em intervalos a cada dois ou três meses. A dose máxima administrada é de 3,5 mg/semana sendo comumente fracionada em uma a duas vezes durante a semana, graças à meia-vida prolongada (43 horas) no soro, comparada à bromocriptina (GONZAGA; CASULARI, 2014). As anormalidades do fluido seminal melhoram rapidamente com o tratamento com CAB, enquanto outros compostos dopaminérgicos requerem períodos mais longos de tratamento (DE ROSA et al., 2003).

A retirada do tratamento com os dopaminérgicos deve ser tentada em pacientes que atingem a normalização dos níveis de prolactina e desaparecimento da massa tumoral, mesmo que isso não corresponda a uma cura definitiva. No entanto, em pacientes com hiperprolactinemia induzida por medicamento, o tratamento primário consiste na suspensão ou substituição desse fármaco por outro alternativo (BRASIL, 2015).

Caso não ocorra resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos ou se o déficit visual não melhorar com o tratamento medicamentoso, pacientes com macroprolactinomas císticos que causem sintomas neurológicos, apoplexia com déficit neurológico e intolerância aos agonistas dopaminérgicos podem ter que recorrer ao tratamento cirúrgico. Nos casos de macroprolactinoma, a retirada parcial da massa tumoral pode proporcionar melhor resposta ao tratamento com os agonistas dopaminérgicos (BRASIL, 2015).

CONCLUSÃO

Após a análise dos dados e resultados obtidos, foi possível perceber que o prolactinoma é o principal tipo de tumor hipofisário que afeta tanto homens quanto mulheres. Porém, quando se trata do público masculino, os principais sintomas são diminuição da libido, disfunção erétil, infertilidade, ginecomastia e galactorreia e o seu tratamento ainda está sendo estudado.

A partir do caso exposto, a abordagem clínica consistiu em eliminar causas secundárias, realizar RM para caracterizar a extensão do tumor e dosagem de prolactina e testosterona. Em relação ao tratamento, foi prescrito Cabergolina – é um tipo de agonista da dopamina, considerada padrão-ouro no tratamento – associado ao ansiolítico e Topiramato. Para o tratamento da disfunção sexual foi utilizado Loderafina. Essa abordagem tinha como objetivo restaurar a função gonadal e retomar uma vida sexual saudável, obtendo sucesso no tratamento. Caso o paciente não apresentasse níveis hormonais normais após a administração de agonistas dopaminérgicos a melhor abordagem seria o tratamento cirúrgico.

Diante disso, fica evidente que essa abordagem clínica foi correta e eficaz perante esse paciente, contudo, mais estudo como esses devem ser feitos para aprimorar as escolhas de tratamento e trazer apenas resultados positivos aos pacientes diagnosticados com esse tipo de tumor hipofisário

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Hiperprolactinemia. Portaria n. 1160 de 18 de novembro de 2015.

BRAUCKS, G. R., et al. Aspectos clínicos e terapêuticos de prolactinomas em homens. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n.4, p. 1004-1010, 2003.

DE ROSA, M., et al. Hyperprolactinemia in Men: Clinical and Biochemical Features and Response to Treatment. **Endocrine**, v. 20, n.1-2, p. 75-82, 2003.

FEBRASGO. Manual de Ginecologia Endócrina. 2015

.

GLEZER, A; BRONSTEIN, M. Prolactinoma. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.58, n.2, p. 118-123, 2014.

GONZAGA, M.; CASULARI, L. Diagnóstico e Tratamento dos Prolactinomas Sensíveis ou Resistentes aos Agonistas dos Receptores de Dopamina. **Brasília Medicina**, v.51, n.3.4, p. 225-236, 2014.

GUELHO, D., et al. Prolactina e metabolismo – uma perspectiva diferente de um hormônio multifuncional. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v.11, n.2, p. 268- 276, 2016.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Guyton & Hall tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

UFSC. **Protocolo de Hiperprolactinemia (Adulto)**. 2015.

SILVA, A. C. J. S., et al. Macroprolactinemia e hiperprolactinemia intermediária: manifestações clínicas e achados radiológicos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 2, p. 92-96, 2012

VILAR, L; NAVES, L. A.; GADELHA, M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**, v.47, n.4, p. 347-357, 2003.

YAO, S. S., et al. Hormone levels are related to functional compensation in prolactinomas: A T resting-state fMRI study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 411, n. 116720, p. 1-7, 2020.