

DEFICIT STATURAL ASOCIAT PROLACTINOMULUI

**Conf. Dr. I. Velea, Dr. Corina Paul, Dr. Ionela Tămășan, Conf. Dr. F. Bîrsășteanu,
Dr. Mirela Mogoi, Dr. Loredana Todorescu-Negru**
Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

REZUMAT

Glanda hipofiză este situată la baza creierului, într-o formațiune anatomică osoasă numită șaua turcească (sella turcica). Are un rol extrem de important în reglarea funcțiilor neuro-endocrine datorită hormonilor secretați. Prolactinomul reprezintă o tumoră benignă a glandei hipofize (adenom), ce produce în exces un hormon numit prolactina. Autorii prezintă cazul unui adolescent în vârstă de 16 ani, evaluat în ambulator pentru deficit staturo-ponderal, ocazie cu care s-au decelat valori crescute ale prolactinei serice. Ulterior, pacientul se internează în Clinica II Pediatrie pentru investigații suplimentare și precizare de diagnostic.

Cuvinte cheie: deficit statural, prolactină, hormon de creștere

INTRODUCERE

Hipofiza este o glandă endocrină de mici dimensiuni (0,5 g), situată la baza creierului. Numită și „glanda supremă”, are rol important în creștere și dezvoltare, în metabolisme, în dezvoltarea sexuală. Principalii hormoni secretați de glanda hipofiză sunt: hormonul adrenocorticotrop (ACTH), hormonul tireostimulator (TSH), hormonul de creștere (growth hormone-GH), prolactina (PL), hormonul luteinizant (LH), hormonul foliculo-stimulant (FSH), oxitocina, hormonul antidiuretic (ADH). Tumorile de glandă hipofiză sunt relativ frecvente la adult, dar mai puțin întâlnite în practica pediatrică. Adenoamele secretante de prolactină asimptomatice sunt extrem de rare. Principalele simptome legate de secreția crescută de prolactină sunt: amenoreea, galactoreea (rară la băieți), hipogonadism, infertilitate, ginecomastie (frecventă la băieți). Pot apărea simptome determinate de compresiuni asupra structurilor de vecinătate: tulburări vizuale (secundar compresiunii exercitată pe chiasma optică), cefalee, grețuri, vărsături. Dacă tumora are dimensiuni mari, pot să apară simptome legate de

deficitul unuia sau mai multor hormoni hipofizari (deficit de TSH, GH sau de hormon anti-diuretic).

CAZ CLINIC

Prezentăm cazul unui adolescent în vârstă de 16 ani, evaluat în ambulator pentru deficit statural. În urma investigațiilor efectuate se obiectivează valori crescute ale prolactinei serice: 205,9 ng/ml (valorile normale pentru grupa de vârstă = 1-15 ng/ml). Se decide internarea în Clinica II Pediatrie pentru completarea investigațiilor și precizarea diagnosticului.

Istoricul bolii: Adolescent în vârstă de 16 ani, practicant de sport de performanță, fără antecedente personale patologice semnificative, cu regim alimentar dezordonat și dezechilibrat calitativ și cantitativ, prezintă afirmativ în ultimii 2-3 ani stagnare staturo-ponderală. Investigațiile hormonale efectuate în ambulator relevă valori crescute ale prolactinei, fără alte modificări patologice.

Examenul clinic la internare: stare generală relativ bună, afebril, apetit capricios, facies încercănat, tegumente discret palide. Țesut celular

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. I. Velea, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, P-ța Eftimie Murgu, Nr. 2, Timișoara
e-mail: ivelea56@yahoo.com

subcutanat slab reprezentat. Stetacustic cardio-pulmonar: fără modificări patologice, TA = 100/60 mmHg. Abdomen moale, mobil cu respirația, nedureros spontan și la palpate, ficat și splină în limite fiziologice, loje renale libere. Stadiu de dezvoltare pubertară Tanner III/IV. Volum testicular = 20 ml. Fără semne de iritație meningeasă.

Indici somatometrici: T actuală = 159 cm. T ideală vârstei = 171,03+/-6,949. SDS = -1,73. G = 50 kg.

Biologic: L = 7500/mm³ (FL: Lym = 37,6%, Mon = 10,5%, Eo = 2,88%, N = 48,1%, B = 0,879%), H = 4.700.000/mm³, Hb = 14,2g/dl, Ht = 41,2%, Tr = 273000/mm³, VSH = 9 mm/h la 1h.

Colesterol seric total = 62 mg/dl, Lipide totale = 692 mg/dl, Trigliceride serice = 87 mg/dl, Glicemie = 84 mg/dl, Creatinina serică = 0,83 mg/dl, Uree serică = 24 mg/dl, Proteine totale = 6,4 g/dl, Ca ionic seric = 4,9 mg/dl, Ca total seric = 9,6 mg/dl, Magneziu seric = 2,6 mg/dl, Fosfataza alcalină = 201 U/l.

Dozări hormonale: TSH = 1,692 microU/ml (n = 0,49-4,67), FT4 = 0,83 ng/dl (n = 0,71-1,85). LH, estradiol, cortisol, testosteron – cu valori normale. IGF-1 = 294 ng/ml (n = 226-903), prolactina serică = 205,9 ng/ml (valorile normale pentru grupa de vârstă = 1-15 ng/ml).

TTGO (cu 75 g glucoză pulvis po): glicemie a jeun = 78 mg%, glicemie la 30 minute = 132 mg%, glicemie la 60 minute = 72 mg%, glicemie la 120 minute = 96 mg%, glicemie la 180 minute = 107 mg%.

Dozare GH în dinamică (proba cu insulină):

	Glicemie (mg%)	GH (0,08-11,4 ng/dl)
- à jeun	84	0,13
- la 30 minute	32	2,98
- la 45 minute	43	5,24
- la 60 minute	48	5,64
- la 90 minute	50	12,1

Examen oftalmologic: VA=1, F.O. aspect normal. Câmp vizual Goldman: OD pată oarbă ușor mărită (scotom relativ), ax ocular – limite normale. Câmp vizual computerizat: AO amputare (infero-nazală la 50 de grade) posibil artefact (Fig. 1).

Radiografie șa turcească: aspect radiologic normal.

Osteodensitometrie osoasă: col femural normal. Coloana vertebrală lombară: osteoporoză. Scor Z = -3. Risc crescut de fractură.

RMN cerebral (Fig. 2): nodul hipofizar bine delimitat, hipocaptant, cu dimensiunea de 8 mm, ce bombează planșeul hipofizar fără a devia tija, cu aspect de microadenom hipofizar. Fără leziuni supra sau infratentoriale.

În urma acestor date se stabilește diagnosticul de *Microadenom hipofizar secretant de prolactina (Prolactinom)*. Se optează pentru tratament cu Cabergolină (agonist al receptorilor dopaminergici) tb = 0,5 mg, inițial 3x1/2 tb/săptămână (luni, miercuri, sâmbătă). După 2 săptămâni se trece la doza de 2 x 1/2 tb/săptămână (luni și joi).

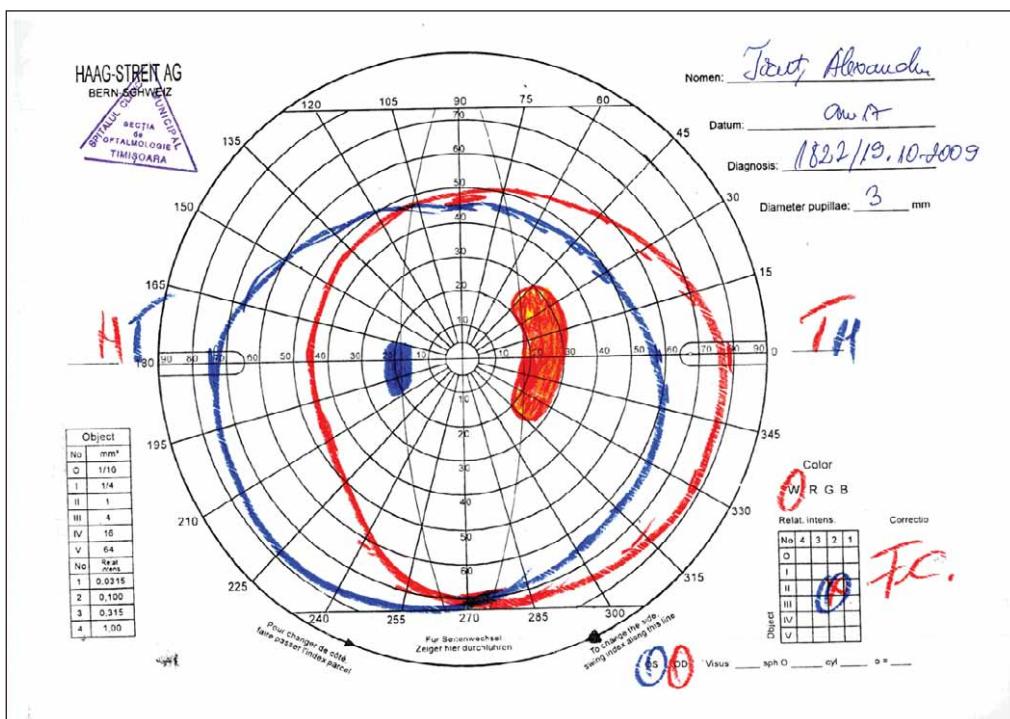


FIGURA 1. Reprezentarea schematică a câmpului vizual

Evoluția sub tratament este favorabilă, după 2 luni de tratament se reia creșterea staturală și ponderală (vezi Fig. 3).

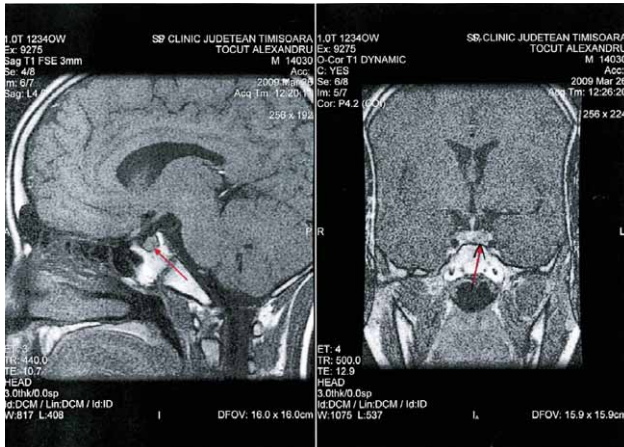


FIGURA 2. Aspect RMN

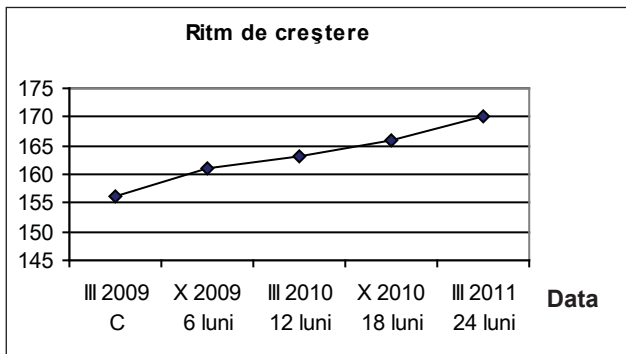


FIGURA 3. Reprezentarea grafică a ritmului de creștere după instituirea terapiei

Nivelul seric al prolactinei scade treptat: 65,8 ng/ml (07.07), 58, 3 ng/dl (08.10), 57,6 ng/dl (14.12), 49,2 ng/dl (06.10.2010), 39,6 ng/dl (25.01.2011).

Examinările RMN ulterioare arată reducerea dimensiunilor tumorii.

14.10.09: Nodul hipofizar stâng cu dimensiuni până la 5 mm, hipocaptant în fazele precece, devenind izocaptant în fazele tardive față de parenchimul hipofizar. Minimă deplasare a tije hipofizare spre dreapta.

Concluzie: Microadenom hipofizar stâng.

21.04.10: Arie cu diametrul de 5 mm situată în jumătatea stângă a hipofizei cu comportament diferit la SDC, ovalară relativ bine delimitată, fără să modifice structural tija hipofizară, diafragmul selar sau pereții șei.

Evoluția microadenomelor secretante de prolactină este de cele mai multe ori favorabilă (în peste 90% dintre cazuri, după o urmărire de 4-6 ani, s-a observat scăderea/menținerea dimensiunilor tumorii). În cazul macro-prolactinoamelor (mai mari de 10 mm) este necesară o atitudine terapeutică mai

agresivă (chirurgie, +/-radioterapie post intervențională).

DISCUȚII

Deși microadenomurile hipofizare asimptomatice sunt relativ frecvente în populația generală, tumorile hipofizare simptomatice sunt rare la copil (1). La adult, sunt mai frecvente la femei decât la bărbați, cu un raport de 5:1.

Adenomul hipofizar secretant de prolactină (prolactinomul) (2) este cea mai frecventă tumoră benignă a hipofizei, reprezentând aproximativ 30% din totalul adenomurilor hipofizare (3). Mai bine de 50% din totalul prolactinoamelor sunt de mici dimensiuni (<1 cm), fiind mai frecvente la sexul feminin. Macroprolactinoamele sunt tumori de dimensiuni mai mari și sunt mai frecvente la sexul masculin (4).

La sexul feminin, principalele simptome sunt: galactoreea, scăderea libidoului, infertilitate, amenoree secundară, tulburări vizuale.

La sexul masculin simptomatologia cuprinde: ginecomastie, scăderea libidoului, cefalee, impotență, infertilitate (5).

Tumorile de dimensiuni mari pot determina fenomene de compresiune asupra structurilor învecinate și apariția unei vaste simptomatologii: cefalee, letargie, grețuri, vărsături, afectarea simțului olfactiv, tulburări vizuale (diplopie, hemianopsie bitemporală) (6).

Complicațiile prolactinoamelor pot fi: pierderea vederii (în acest sens la pacienții cu prolactinom se va efectua periodic câmp vizual), hipopituitarism (în cazul prolactinoamelor ce comprimă țesutul hipofizar normal, cu afectarea consecutivă a secreției hormonale hipofizare, putând rezulta hipotiroidism, deficit de hormon de creștere, insuficiență corticosuprarenală), osteoporoză (prolactina în exces reduce producția de testosteron și estrogeni, fapt ce are ca rezultat scăderea densității osoase) (7) situație decelată și la cazul nostru.

Tratamentul prolactinoamelor are drept scop reducerea secreției de prolactină la nivel normal, reducerea dimensiunilor tumorii, eliminarea simptomelor rezultate prin fenomenul de compresiune tumorală. Mijloacele terapeutice se pot grupa în două mari categorii: medicamentose și chirurgicale.

Tratamentul medicamentos presupune administrarea orală a agoniștilor dopaminergici. În cele mai multe cazuri este necesară administrarea pe termen lung a medicației. Dintre preparatele ce au avizul F.D.A. pentru a fi utilizate în tratamentul prolactinoamelor amintim Bromocriptina și Cabergolina

(agonist dopaminergic cu durată lungă de acțiune (8). Ambele reduc nivelul seric de prolactină și dimensiunile tumorii. Complanța la tratament pare mai bună în cazul cabergolinei, datorită dozei mai scăzute și administrării la 2-3 zile interval (9). Cele mai frecvente efecte adverse ale medicației sunt grețurile, amețelile (pot fi prevenite dacă doza este crescută treptat).

Tratamentul chirurgical este rezervat macroprolactinoamelor sau formațiunilor tumorale ce nu răspund la tratament medicamentos.

Concluzie: La cazul prezentat, deși este vorba de un prolactinom cu dimensiuni < 1 cm, nu s-au semnalat nici semnele clasice și nici fenomene de compresiune, ci numai afectarea secreției hipofizare de GH (deficit parțial de GH) și debut de osteoporoză. După instituirea tratamentului s-a reluat creșterea staturală, ajungându-se la o talie de 170 cm (apropiată de talia țintă). Deficitul statural la un adolescent impune determinări hormonale complexe, inclusiv dozarea prolactinei, chiar și în absența semnelor clinice de compresiune.

Height deficit associated to prolactinoma – case report

**I. Velea, Corina Paul, Ionela Tamasan, F. Birsasteanu, Mirela Mogoi,
Loredana Todorescu-Negru**
UMPh "V. Babes", Timisoara

ABSTRACT

The pituitary lies within the sella turcica and has a very important role in the regulation of the neuro-endocrine functions through its hormones. Prolactinoma represents a benign tumor of the pituitary (adenoma) which excessively produces the hormon called prolactin. The authors present the case of a male adolescent 16 years old, evaluated in the pediatrics ambulatory for height deficit. On this occasion increased levels of prolactin were revealed. Later on the patient was admitted in Clinic II Pediatrics to complete investigation for diagnosis.

Key words: height deficit, prolactin, growth hormone

INTRODUCTION

The pituitary is a small endocrine gland (0,5 g) lying at the base of the brain, also called „the supreme gland” with an important role in growth and development, in metabolism and in sexual development. It secretes growth hormone GH, adrenocorticotropin (ACTH), thyrotropin (TSH) luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), antidiuretic hormone (ADH) and oxytocin (OCT).

Pituitary tumors are quite frequent in adults but rarely encountered in pediatric practice. Prolactin secreting adenomas are extremely rare. Main symptoms caused by increased prolactin secretion are: amenorrhea, galactorrhea (rare in boys), hypogonadism, infertility, gynecomastia (frequent in boys). Other symptoms are determined by

compression on adjacent structures: visual disturbances (optic chiasm compression), headache nausea, vomiting. If the tumor is large, hormonal deficits may occur (isolated or associated- GH, TSH even diabetes insipidus).

We present the case of a 16 years male adolescent, evaluated in the ambulatory for height deficit. Upon biological evaluation increased serum prolactin was found (205,9 ng/ml/normal for age = 1-15). He was admitted for further investigations in Clinic II Pediatrics.

History: Adolescent male aged 16, regularly performing sport, without significant personal or family history of pathology, with an irregular disequibrated diet, presents in the last 2-3 years (according to his parents) ceasing of growth and weight gain. Hormonal evaluation revealed just the increased serum prolactin.

Clinical exam at admittance: revealed no clinical pathological elements except for height which is below the mean with an SDS = -1,73 (actual height = 159 cm. Ideal height for age = 171,03+/-6,949; weight = 50 kg (appropriate for height), pubertal Tanner stage III/IV, testicular volume 20 ml.

Biological evaluation: WBC = 7500/mm³ (FL: LYM – 37,6%, MON – 10,5 %, EO – 2,88%, N – 48,1%, B – 0,879 %), RBC = 4.700.000/mm³, Hb = 14,2g/dl, Ht = 41,2% Tr = 273000/mm³. ESR = 9 mm/h.

Serum Cholesterol = 62 mg/dl, Serum Lipids = 692 mg/dl, Triglycerides = 87 mg/dl, Glycemia = 84 mg/dl, serum Creatinin = 0,83 mg/dl, Urea = 24 mg/dl, Serum Protein = 6,4 g/dl, Ionized Calcium = 4,9 mg/dl, Total serum Ca = 9,6 mg/dl, Serum Magnezium = 2,6 mg/dl, Alkaline Phosphatase = 201 U/l.

Hormonal dosages : TSH = 1,692 microU/ml (n = 0,49-4,67), FT4 = 0,83 ng/dl (n = 0,71-1,85). LH, estradiol, cortisol, testosteron, – within normal ranges. IGF-1 = 294 ng/ml (n = 226-903).

OGTT (with 75 g glucose pulvis po): fasting blood glucose = 78 mg%, at 30 minutes = 132 mg%, at 60 minutes = 72 mg%, at 120 minutes = 96 mg%, at 180 minutes = 107 mg%.

Insulin tolerance test (Gh dosing):

	Glycemia (mg%)	GH (0,08-11,4 ng/dl)
Fasting	84	0,13
30 minutes	32	2,98
45 minutes	43	5,24
60 minutes	48	5,64
90 minutes	50	12,1

Ophthalmologic Exam c: AV=1, Eye background: normal. Visual field Goldman: Right Eye blind spot slightly increased (relative scotoma), ocular axe – normal limits. Computerized visual field: amputation AO (infero-nasal at 50 degrees) possible artefact (Fig. 1).

Sella turcica radiography: normal.

Bone density: femoral aspect – normal; lumbar spine: osteoporosis. Z Score = -3. Increased fracture risc.

Head MRI (Fig. 2): pituitary nodule clearly delimited, 8 mm, with aspect of *pituitary microadenoma*.

Corroborating all clinical, biological and radiological data, we diagnosed *pituitary prolactin secreting microadenoma (prolactinoma)*. We initiated therapy with Cabergoline (a dopaminergic receptors agonist) tb 0,5 mg, 3x1/2 tb/week. After 2 weeks we decreased the dose to 2x1/2 tb/week.

After two months of treatment, the patient presented increased growth velocity and weight gain (see charts) – Fig. 3.

Serum prolactin decreased progresively: 65,8 ng/ml (07.07), 58, 3 ng/dl (08.10), 57,6 ng/dl (14.12), 49,2 ng/dl (06.10.2010), 39,6 ng/dl (25.01.2011).

Further MRI exam revealed diminishing of tumor size within six months between the two examinations.

The evolution of prolactin secreting microadenomas is usually good (in more than 90% of cases, after 4-6 years, follow-up reducing/maintenance of tumor sizes has been shown). In the case of macro-prolactinomas (above 10 mm), a

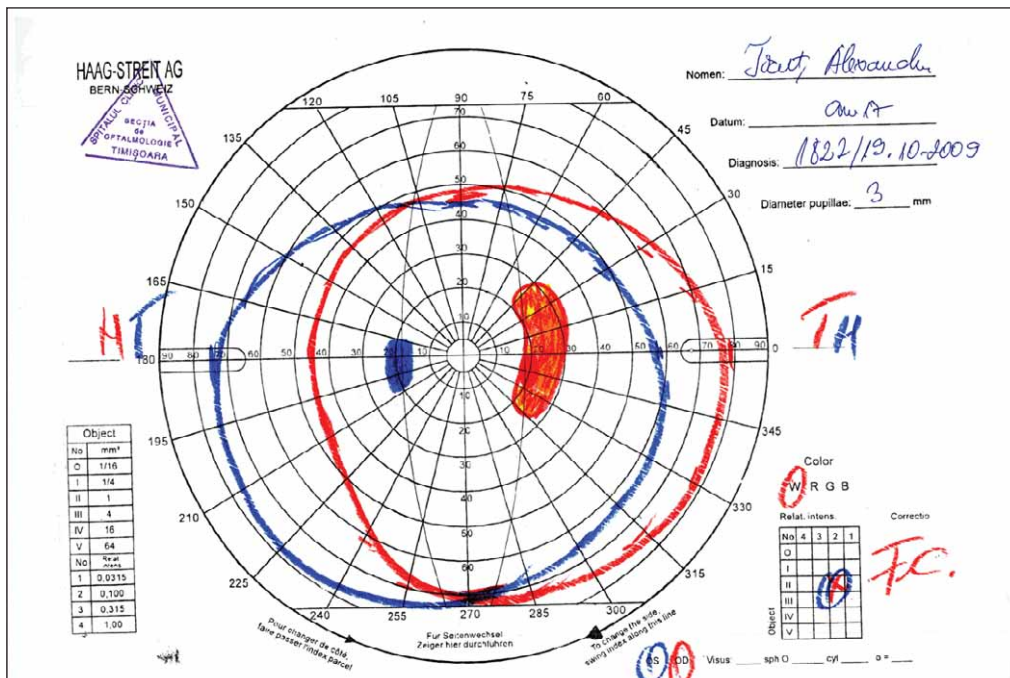


FIGURE 1. Representation of visual field

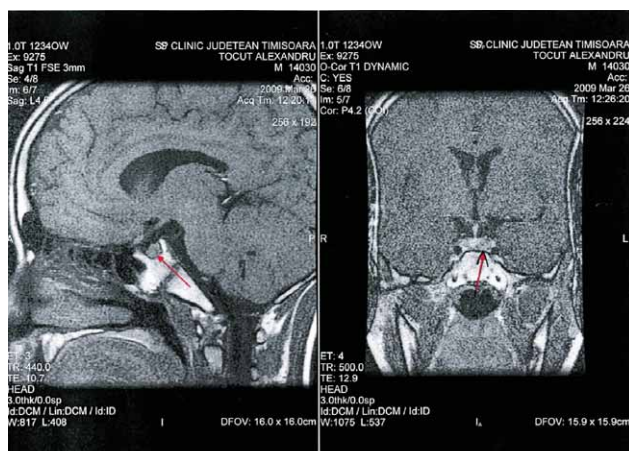


FIGURE 2. MRI

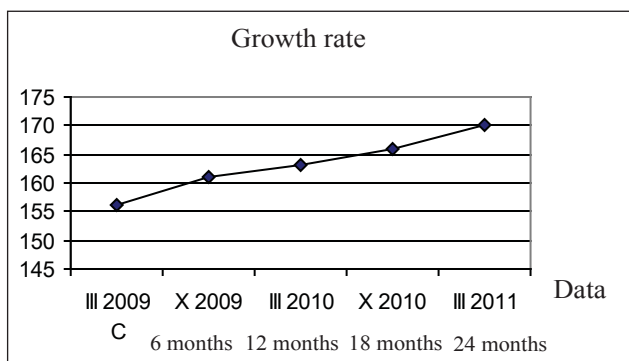


FIGURE 3. Growth curves since initiation of therapy

more aggressive therapeutic regimen is needed (surgery +/-radiotherapy postsurgery).

DISCUSSIONS

Although pituitary asymptomatic microadenomas are quite frequent in the general population, symptomatic pituitary tumors are rare in children (1). In adult, these are more frequent in female than in male, with a sex ratio of 5:1.

Prolactinoma is a benign tumor that secretes the hormone called prolactin(2). Pituitary prolactin secreting adenoma (prolactinoma) is the most frequent benign pituitary tumor, representing about 30% of all pituitary adenomas (3). More than 50% of all prolactinomas are small (smaller than 1 cm); these are more frequent in female. Macroprolactinomas are big size tumors and, are more frequent in males (4).

In female, main symptoms are: galactorrhea, decreased libido, infertility, secondary amenorrhea, visual disturbances, while in male symptoms include: gynecomastia, decreasing of libido, headaches, impotence, infertility (5). Large tumors may also cause compression on the adjacent structures and the occurrence of various symptoms like: headache nausea, vomiting, olfactive and visual disturbances (6).

Complications of prolactinomas include: loss of visual function, hypopituitarism (in case of large prolactinomas with compression on the pituitary tissue affecting the hormonal secretion, causing growth hormone deficit, hypothyroidism, adrenal insufficiency), osteoporosis (excess of prolactin reduces production of testosterone and estrogens, resulting in decreased bone density (7).

Treatment of prolactinoma aims to reduce prolactin secretion to normal levels, to reduce tumor size, to decrease symptoms caused by compression. Two main therapeutic means are used: surgery and drugs. Medication is represented by dopamine-agonists (Bromocriptine, Cabergoline) which reduce serum prolactin and tumor sizes(8). In most of the cases long-term therapy is

Compliance to treatment seems better for Cabergoline because of low doses and less frequent administrations. (9). The most frequent side effects include nausea, dizziness, (avoided if the dose is increased gradually).

Surgery is reserved to large prolactinomas or tumors that do not respond to drugs.

In the reported case, although it was a small prolactinoma (less than 1 cm diameter) the classical symptoms or the compression signs were not present, but the dysfunction of the pituitary (GH partial deficit) and osteoporosis were revealed.

After initiating the therapy, growth velocity increased (final height 170 cm, close to the aimed height).

Conclusion. Even if rare, prolactinoma must be included in the differential diagnosis of short stature even in the absence of other specific clinical signs.

REFERENCES

1. Spada A., Mantovani G., Lania A. – Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary*. 2005; 8:7-15.
2. Melmed S., Kleinberg D. – Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:chap 8.
3. Daly A.F., Rixhon M., Adam C., et al. – High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4769-4775
4. Ciccarella A., Daly A.F., Beckers A. – The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 8:3–6, 2005
5. Daly A.F., Jaffrain-Rea M.L., Beckers A. – Clinical and genetic features of familial pituitary adenomas. *Horm Metab Res* 37:347–354, 2005
6. Gibney J., Smith T.P., McKenna T.J. – The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:3927-3932.
7. Mancini T., et al. – Hyperprolactemia and prolactinomas. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. 2008;37:67.
8. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G. & Colao A. – Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Review* 2006 27 485–534
9. Shimon I., Benbassat C., Hadani M. – Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156:225-231.