

Prolactinoma invasivo e recidivante: adenoma atípico ou carcinoma?

Leonor Gomes¹, Isabel Paiva¹, Cristina Ribeiro¹, Fernando Gomes², Manuel Rito², Olinda Rebelo³,
Manuela Carvalheiro¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, ²Serviço de Neurocirurgia, ³Serviço de Anatomia Patológica
Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal

Correspondência:

Dr^a Leonor Gomes › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. E-mail: lgomes@netcabo.pt

RESUMO

Os tumores invasivos da hipófise podem ter um comportamento semelhante aos carcinomas. Estes são muito raros e o seu diagnóstico requer a evidência de doença metastática, quer cerebrospinal quer extra-craniana. Embora possam surgir de novo, habitualmente têm um comportamento inicial semelhante aos adenomas típicos que posteriormente vêm a revelar o seu comportamento maligno. Descreve-se uma doente, de 35 anos de idade que apresentava um macroprolactinoma com extensão supra-selar, invasão do seio cavernoso direito e seio esfenoidal mas sem insuficiências hipofisárias associadas. Cinco anos após o diagnóstico o tumor desenvolveu um comportamento agressivo com recorrências precoces e uma resposta à terapêutica progressivamente ineficaz. O estudo histológico com pleomorfismo nuclear, figuras mitóticas, necrose e invasão óssea e imunohistoquímico mostrando elevado grau de proliferação celular e potencial maligno (Ki-67 de 10%-11% e expressão nuclear do p53) eram indicadores desse comportamento. Foi submetida a tratamento dopaminérgico, posteriormente a quatro cirurgias, todas seguidas de recidiva precoce e radioterapia. Veio a falecer aproximadamente 9 anos após o diagnóstico. Não foram detectadas metástases. Este caso ilustra o prognóstico reservado deste tipo de tumores. O comportamento clínico e os aspectos patológicos devem alertar para a possibilidade de um tumor atípico com potencial maligno. O antigénio Ki-67 conjuntamente com a positividade nuclear para o proto-oncogene p53 mostraram correlacionar-se com um comportamento agressividade/maligno. Assim sendo, torna-se necessário a determinação destes marcadores nos adenomas invasivos de forma a identificar quais poderão ter um comportamento mais agressivo para que todas as formas de tratamento possam ser instituídas o mais precocemente possível de forma a prolongar e melhorar a qualidade de vida do doente.

PALAVRAS-CHAVE

Macroprolactinoma atípico; Ki-67; p53; Comportamento agressivo/maligno.

SUMMARY

Invasive pituitary tumours may behaviour like some pituitary carcinomas. Although invasiveness is not indicative of malignancy, it probably puts the patient at higher risk of developing a pituitary carcinoma. These are very rare and the diagnosis requires evidence of metastatic disease, either cerebrospinal or extracranial. Although a new development cannot be excluded they usually present as typical pituitary adenomas, which reveal their malignant character only as time progresses. We describe a 35-year-old woman who presented with a prolactin-secreting pituitary macroadenoma with suprasellar extension, left cavernous sinus and sphenoid sinus invasion and without pituitary insufficiency. Five years later, after the diagnosis, the tumour developed an invasive behaviour with pathological (nuclear pleomorphism, mitotic figures, necrosis and bone invasion) and immunohistochemical studies indicating a highly proliferative activity, aggressive growth and malignant potential (ki-67>3% and a p53 expression that revealed scarce nuclear immunostaining). She underwent

medical therapy during the first years, four pituitary surgeries, all of them with early recurrence, and radiotherapy. She died approximately nine years after the initial diagnosis. No proven site metastasis was detected. This case highlights the poor prognosis of this type of tumours. The clinico-pathological course in itself should alert clinicians for the tumour to be labelled as aggressive and/or potential malignant. Ki-67 labelling indices in combination with p53 nuclear staining have been shown to correlate with invasiveness growth and aggressive/malignant behaviour. It is, therefore, important to perform these markers in invasive macroadenomas in order to predict the subset of tumours with the most aggressive behaviour. All available treatments should be applied, early in the course of the disease, in an attempt to prolong a better survival rate.

KEY-WORDS

Atypical macroprolactinoma; Ki-67, p53; Aggressive/malignant behaviour.

Introdução

Os tumores invasivos da hipófise podem ter um comportamento semelhante ao de alguns dos carcinomas da hipófise. Embora o grau de invasão não seja um indicador de malignidade é possível que possa estar associado, em casos particulares, a um maior risco de desenvolvimento de um carcinoma¹⁻⁷. Estes, são tumores muito raros (0,1%-0,5% dos tumores hipofisários¹⁻⁷) e o seu diagnóstico requer a evidência de doença metastática, quer cerebrospinal quer extra-craniana¹⁻⁷. Embora possam surgir de novo, habitualmente têm um comportamento inicial semelhante aos adenomas típicos que posteriormente e ao longo do tempo vêm a revelar o seu comportamento maligno¹⁻⁷. O caso descrito mostra um macroprolactinoma de comportamento agressivo/maligno, chamando a atenção para alguns aspectos clínicos e patológicos que podem ser úteis na previsão deste tipo de comportamento.

CASO CLÍNICO

Uma doente do sexo feminino, de 35 anos de idade no momento do diagnóstico, recorreu ao Serviço de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra para estudo de uma lesão selar recentemente diagnosticada. Referia uma história de cefaleias de longa data, galactorreia de cerca de sete anos e amenorreia de dois anos, após a suspensão de contraceção oral. O estudo hormonal revelou uma prolacti-

nemia média de 182,6 ng/ml, sem insuficiências hipofisárias associadas para além da gonadal. O estudo neuro-oftalmológico era normal. Na ressonância magnética apresentava uma lesão selar com extensão supra-selar, invasão do seio cavernoso direito e seio esfenoidal compatível com macroadenoma hipofisário (Fig. 1). Tendo-se admitido a hipótese de poder tratar-se de um macroprolactinoma foi iniciada terapêutica com bromocriptina. Durante um período de cerca de 5 anos o tumor manteve-se imagiologicamente estável, embora sem redução do seu volume. A doente recusou cirurgia, apesar da sua indicação. Após este período iniciou queixas de cefaleias mais intensas acompanhadas de perda de visão. A ressonância magnética passou a evidenciar um crescimento significativo da lesão selar para o seio cavernoso esquerdo e esfenoidal (Fig. 2). A doente veio a aceitar cirurgia tendo sido submetida a cirurgia transesfenoidal com remoção macroscópica do tumor. No entanto, após a cirurgia, houve recorrência precoce do tumor com crescimento supra, infra e para-selar (Fig. 3). Posteriormente foram ainda realizadas mais duas cirurgias, por craniotomia, embora sempre seguidas de crescimento e invasão da massa tumoral. No estudo histológico havia pleomorfismo nuclear, figuras mitóticas, necrose e invasão óssea e no estudo imunohistoquímico uma positividade escassa para a prolactina que se tornou negativa nas recidivas tumorais. O índice mitótico, expresso pelo antigénio Ki-67, era de 10-11% e havia alguma expressão nuclear do proto-oncogene p53 (Fig. 4). O tumor foi classificado, de acordo

FIGURA 1 – RM do tumor antes do tratamento médico.

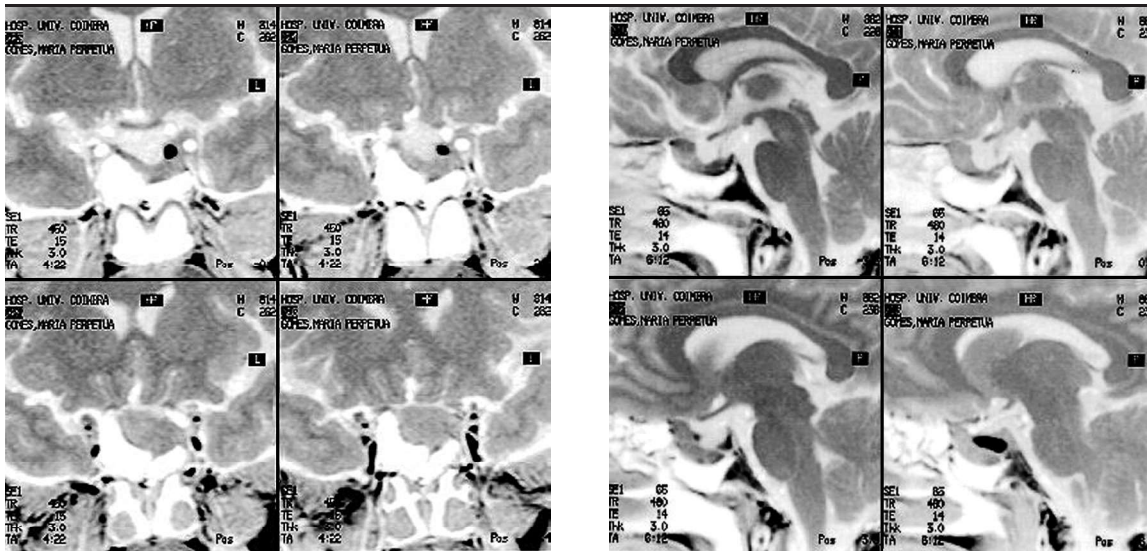


FIGURA 2 – RM do tumor antes da primeira cirurgia.

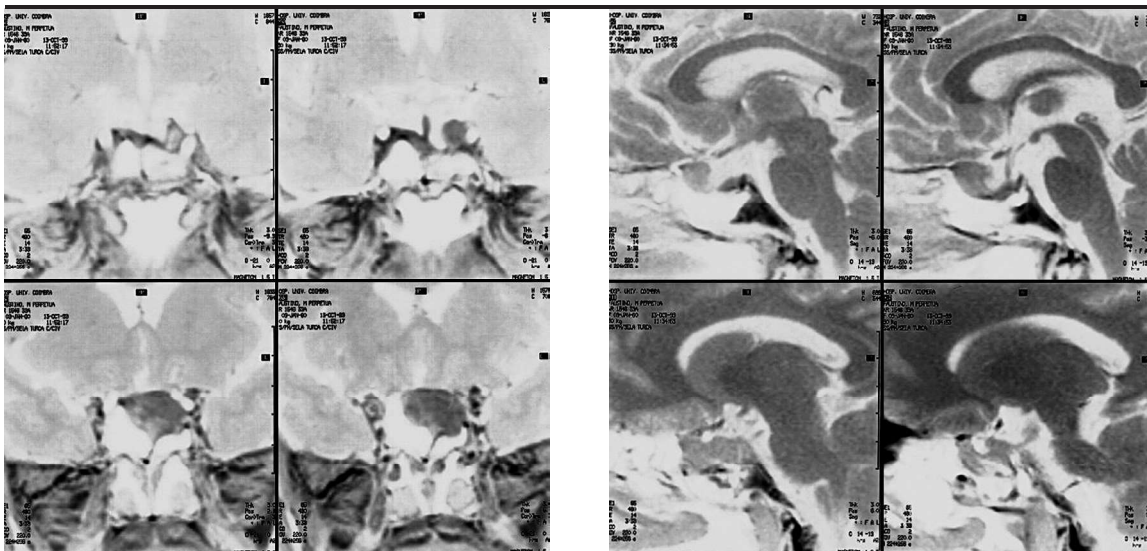


FIGURA 3 – RM do tumor após a primeira cirurgia.

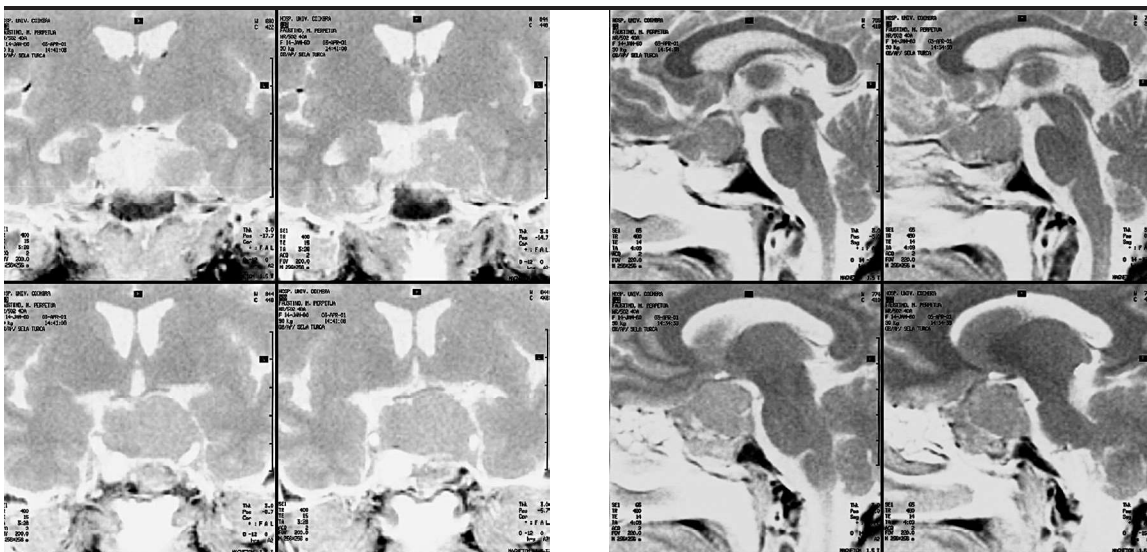
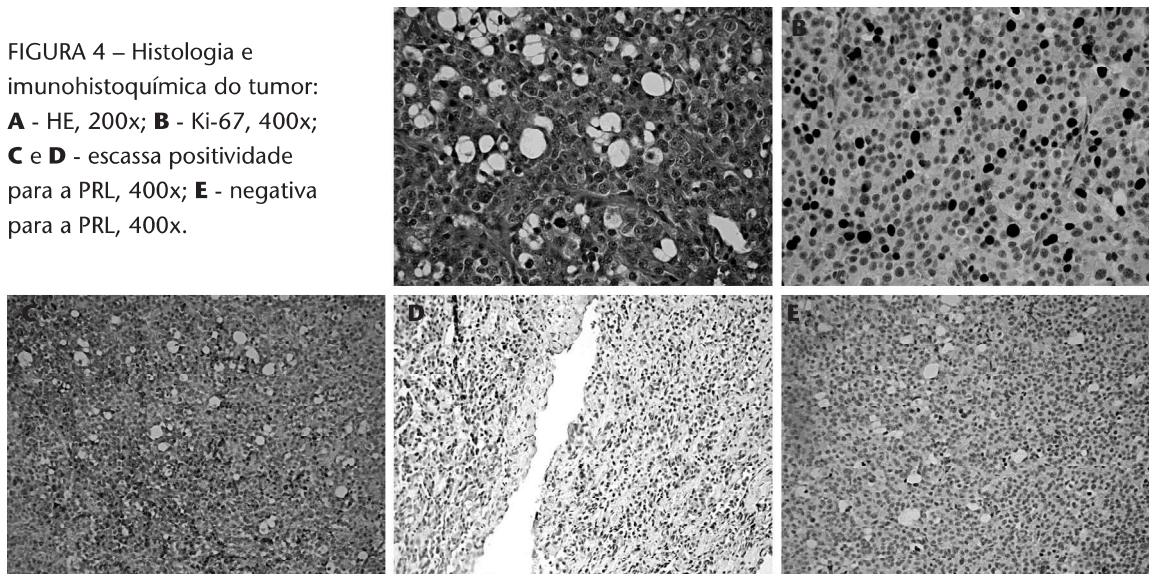


FIGURA 4 – Histologia e imunohistoquímica do tumor: **A** - HE, 200x; **B** - Ki-67, 400x; **C** e **D** - escassa positividade para a PRL, 400x; **E** - negativa para a PRL, 400x.



com a Organização Mundial de Saúde¹, como prolactinoma atípico. Aqueles aspectos eram indicadores de um comportamento agressivo com elevado grau de proliferação celular e potencial maligno¹⁻⁴. Após as cirurgias desenvolveu insuficiência hipofisária de somatotrofina, gonadotrofinas e tirotrófina. Após a segunda cirurgia surgiu diplopia, e posteriormente perda de visão à direita e redução muito acentuada à esquerda. Foi ainda submetida a radioterapia sem melhoria clínica ou redução significativa do volume do tumor (Fig. 5). Quatro meses após ter terminado a radioterapia foi internada por um quadro de cefaleias, perda de visão à esquerda, náuseas, vômitos e progressiva deterioração do estado de consciência. A TAC crânio-encefálica de urgência mostrou hidrocefalia e uma massa tumoral gigante e invasiva. Foi realizada cirurgia de correcção da hidrocefalia mas a doente continuou a manter sinais de rápida progressão de disfunção cerebral vindo a falecer três meses após, aproximadamente nove anos após o diagnóstico inicial e quatro após a primeira cirurgia. Considerando as rápidas e persistentes recorrências, a progressiva ineficácia terapêutica, a natureza invasiva do tumor e os resultados histológicos mostrando um elevado índice mitótico a suspeita de um macroprolactinoma hipofisário maligno foi colocada embora sem que tenham sido documentadas metástases.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Este caso ilustra o prognóstico reservado que alguns tipos de tumores da hipófise invasivos podem ter e mostra as dificuldades que o diagnóstico diferencial entre um adenoma e carcinoma pode apresentar. Embora este diagnóstico seja difícil alguns aspectos clínicos e patológicos podem levar à sua suspeição devendo alertar o clínico precocemente para que o tumor possa ser considerado agressivo e/ou de potencial maligno^{1,4,8}. No entanto, o diagnóstico definitivo de malignidade só poderá ser estabelecido pela presença de metástases¹. Embora não existam aspectos clínicos que possam fazer o diagnóstico diferencial, as múltiplas recorrências e a progressiva ineficácia das terapêuticas instituídas podem constituir factores de alerta⁸, como os que se observaram neste caso. O tempo de latência de cinco anos foi semelhante ao tempo médio descrito para os prolactinomas malignos de 4,7 anos⁷. Sob o ponto de vista patológico também não há marcadores seguros para o diagnóstico¹⁻⁴. Contudo os aspectos histológicos de pleomorfismo nuclear, figuras mitóticas, necrose e invasão óssea associados aos marcadores imunohistoquímicos de elevado índice mitótico, antígeno Ki-67 10%-11%, e expressão nuclear do proto-oncogene p53 têm mostrado correlacionar-se com o crescimento invasivo e comportamento agressivo/maligno destes tumores^{1-4,9-12}. Estas características adicionais levaram a Organização Mundial de Saúde

a estabelecer, na sua classificação dos tumores endócrinos¹, uma nova categoria de tumores da hipófise, os 'adenomas atípicos'. Parece ser importante realizar estes marcadores nos macroadenomas invasivos de forma a identificar quais os que irão ter um comportamento mais agressivo. Há autores que consideram que o antígeno Ki-67 deva ser realizado em todos os tumores da hipófise e se >3% (limite considerado para o classificar como adenoma atípico) efectuar imunohistoquímica para o proto-oncogene p53^{1,2,4}. A maioria dos adenomas típicos, de comportamento benigno, tem um índice de cerca de 1%-1,5%^{2,4}. Ki-67>10%, particularmente se associado a positividade nuclear para o p53, leva a um elevado grau de suspeição de se poder tratar de um carcinoma implicando o recurso precoce e atempado de todas as formas de tratamento de forma a melhorar e prolongar a qualidade de vida destes doentes^{2,11,12}. Embora não se tenha provado que este caso se tratava de um prolactinoma maligno verificou-se, contudo, que apresentava aspectos clínicos, imagiológicos e histológicos muito sugestivos de um comportamento agressivo/maligno que possivelmente deveriam indicar um tratamento de acordo com esse diagnóstico^{1,2,4,13}.

BIBLIOGRAFIA

- Lloyd RV, Kovacs K, Young WF Jr, et al. 2004. In: WHO classification of tumours of the endocrine organs: pathology and genetics of endocrine organs. DeLellis RA, Heitz P, Lloyd RV, Eng C (eds). IARC Press: Lyon, France.
- Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3089-3099.
- Lopes MBS, Scheithauer BW, Schiff D. Pituitary carcinoma. *Endocrine* 2005; 28: 115-121.
- Kontogeorgos G. Classification and pathology of pituitary tumors. *Endocrine* 2005; 28: 27-35.
- Imboden PNE, Borruat FX, De Tribolet N, Meagher-Villemure, Pica A, Gomez F. Non-functioning pituitary carcinoma. *Pituitary* 2004; 7: 149-156.
- Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapicier O, Kovacs, KT, Young, Jr. WF, Lloyd RV. Pituitary carcinoma: a clinicopathological review. *Neurosurgery* 2005; 56: 1066-1074.
- Ragel BT, Couldwell WT. Pituitary carcinoma: a review of the literature. *Neurosurg Focus* 2005; 16: 1-9.
- Petrossians P, De Herder W, Kwekkeboom D, Lamberigts G, Stevenaert A, Beckers A. Malignant prolactinoma discovered by D2 receptor imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 398-401.
- Musat M, Vax VV, Borboli N, Gueorguiev M, Bonner S, Korbonits M, Grossman AB. Cell cycle dysregulation in pituitary oncogenesis. *Front Horm Res* 2004; 32: 34-62.
- Vaishya S, Tondon A. Malignant prolactinoma: is metastasis a must? Clinico-pathologic and immunohistochemical study of a case. *J Neurosurg Sci* 2004; 48: 37-41.
- Jaffrain-Rea ML, Di Stefano D, Minniti G, Esposito V, Bultrini A, Ferretti E, Santoro A, Scucchi LF, Gulino A, Cantore G. A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. *Endocrine Related Cancer* 2002; 9: 103-113.
- Honegger J, Prettin C, Feuerhake F, Petrick M, Schulte-Monting J, Reincke M. Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness. *J Neurosurg* 2003; 99: 674-679.
- Vaishya S, Tondon A. Malignant prolactinoma: is metastatic a must? Clinico-pathologic and immunohistochemical study of a case. *J Neurosurg Sci* 2004; 48: 37-41.