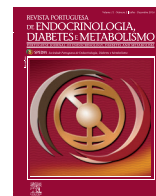




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Quando o Improvável Acontece: Um Caso de Acromegalia Diagnosticado Durante a Gravidez



Carolina Faria^a, Sílvia Guerra^a, Mónica Centeno^b, Luísa Pinto^b, Mário Mascarenhas^a

^aEndocrinology, Diabetes and Metabolism Department, Hospital de Santa Maria, Centro Hospital Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^bObstetrics and Gynecology Department, Hospital de Santa Maria, Centro Hospital Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 15 de abril de 2016

Aceite a 08 de agosto de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Acromegalia

Complicações Neoplásicas na Gravidez

Gravidez

R E S U M O

Introdução: A gravidez numa doente com acromegalia é incomum, uma vez que o adenoma hipofisário em crescimento pode comprometer a síntese e libertação de gonadotrofinas, causando amenorreia e infertilidade. Cerca de 40% das mulheres com adenomas hipofisários têm também hiperprolactinemia, o que diminui ainda mais a probabilidade de gravidez.

Caso Clínico: Mulher de 32 anos, enviada à nossa consulta no primeiro trimestre da gravidez com o diagnóstico de diabetes gestacional. À observação era evidente um fenótipo acromegalóide. A pressão arterial era normal. O estudo laboratorial revelou elevação da somatotropina (80 ng/mL; intervalo de referência < 8 ng/mL) e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) (1442 ng/mL; intervalo de referência 101-267 ng/mL). A prolactina também estava elevada (38 ng/mL; intervalo de referência 1,8-20,0 ng/mL).

A doente não apresentava alterações da acuidade visual ou dos campos visuais e a fundoscopia era normal. A ressonância magnética mostrou um macroadenoma hipofisário, com invasão do seio cavernoso esquerdo, mas sem compressão do quiasma óptico.

Nasceu um recém-nascido de termo, por cesariana, do sexo feminino, saudável e sem malformações, com 3650 g, 49 cm de comprimento, Apgar 9/10.

Após o parto, foi iniciada terapêutica com octreotido e mais tarde com lanreotido e cabergolina. O valor de IGF-1 permaneceu acima do intervalo de referência (aproximadamente o dobro do limite superior do normal), mas houve regressão do fenótipo. A última ressonância magnética mostrou uma redução das dimensões do tumor, persistindo a invasão do seio cavernoso esquerdo.

Discussão: A gravidez espontânea em mulheres com acromegalia é infrequente mas quando ocorre pode ter uma evolução normal, sem complicações obstétricas ou fetais, e o tratamento pode e deve, sempre que possível, ser adiado para o período pós-parto.

When the Unexpected Happens: A Case of Acromegaly Diagnosed During Pregnancy

A B S T R A C T

Introduction: Pregnancy in a patient with acromegaly is uncommon, as the enlarging pituitary adenoma may compromise the gonadotropin secretion rendering the patient amenorrheic and infertile. About 40% of the women with pituitary adenomas also have hyperprolactinemia, which further decreases the likelihood of pregnancy.

Case Report: A 32-years-old woman was sent to our center in the first trimester of pregnancy with the diagnostic of gestational diabetes. Clinical examination revealed acromegalic features. Her blood pressure was normal.

Hormonal profile showed an elevated growth hormone (80 ng/mL; reference range < 8.0 ng/mL) and

Keywords:

Acromegaly

Pregnancy

Pregnancy Complications, Neoplastic

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: carolina.faria.endocrinologia@gmail.com (Carolina Faria)

Rua António Alçada Baptista n° 1, 1ªA

1500-911 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.012>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (1442 ng/mL; reference range 101-267 ng/mL). Prolactin was also elevated (38 ng/mL; reference value 1.8-20.0 ng/mL).

No vision or field defects were identified. She underwent a sellar magnetic resonance imaging that showed a pituitary macroadenoma, with left cavernous sinus invasion but without compression of the optic chiasma.

She delivered a full-term baby girl by caesarian section, healthy and without any malformations.

After the delivery, she began octreotide which was later changed to lanreotide and cabergoline. The IGF-1 value remains above the range but there was a regression of her acromegalic features. The last magnetic resonance imaging showed a reduction of the tumor size but the left cavernous sinus invasion persists.

Discussion: Pregnancy in women with acromegaly is uncommon but it can have a normal course, without obstetrical or fetal complications, and treatment can be postponed to the *postpartum* period.

Introdução

A acromegalia associa-se a amenorreia e infertilidade, reduzindo a probabilidade de ocorrência de uma gravidez espontânea.¹ Vários mecanismos contribuem para a amenorreia e infertilidade, nomeadamente o hipopituitarismo e a diminuição da secreção de gonadotropinas, devido ao efeito compressivo de uma massa tumoral hipofisária em crescimento, e à hiperprolactinemia que ocorre em 30-40% dos casos de acromegalia.²

O diagnóstico de acromegalia na mulher grávida é também ele desafiante, uma vez que as alterações fenotípicas podem ser menos evidentes, sendo que os valores de somatotropina (GH), do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e da prolactina (PRL) estão fisiologicamente aumentados.

Contudo, apesar da gravidez espontânea ser infrequente em doentes com acromegalia, existindo poucos casos publicados, quando tal acontece são raras as complicações maternas ou fetais.

Apresentamos o caso de uma doente cujo diagnóstico de acromegalia foi efetuado no primeiro trimestre de gravidez, na sequência do diagnóstico de uma diabetes gestacional do primeiro trimestre, tendo a gravidez decorrido sem intercorrências.

Caso Clínico

Mulher de 32 anos, sem antecedentes pessoais relevantes ou medicação habitual, referenciada à consulta de endocrinopatias da gravidez no primeiro trimestre (15 semanas de gestação), após o diagnóstico de uma diabetes gestacional (glucose em jejum 98 mg/dL). Apesar de uma história de amenorreia com cerca de seis meses de evolução, a gravidez foi espontânea. A amenorreia não tinha ainda sido alvo de investigação, pelo que se desconhecem os valores anteriores à gravidez de gonadotropinas, estradiol e prolactina. À observação tinha evidente fenótipo acromegalóide, nomeadamente no que concerne às típicas alterações faciais (macroglóssia, aumento do volume do nariz e espessamento dos lábios, proeminência frontal da face, prognatismo). Não referia

Tabela 1. Avaliação laboratorial às 15 semanas de gravidez

Variável	Valor	Valores de referência
TSH (µg/mL)	0,74	0,55-4,78
FT ₄ (ng/dL)	0,93	0,80-1,76
ACTH (pg/mL)	14,4	0-46,0
Cortisol (µg/dL)	10,9	4,3-23,0
Glucose em jejum (mg/dL)	98	< 92
HbA1c (%)	5,6	< 6
PRL (ng/mL)	38	1,8-20,0
GH (ng/mL)	80	< 3,0
IGF-1 (ng/mL)	1443	101-267,0

crescimento aparente das extremidades (necessidade de aumentar tamanho dos sapatos ou de alargar os anéis), mas referia queixas de cefaleias. Sem queixas visuais. O peso e a pressão arterial eram normais.

Da avaliação analítica pedida, evidenciava-se um marcado aumento da somatotropina (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou (IGF-1), 80 ng/mL e 1443 ng/mL respetivamente (**Tabela 1**).

Dias antes do diagnóstico de gravidez, a doente realizou uma ressonância magnética crânio-encefálica (RMCE), a pedido do médico de família, no contexto das cefaleias, sem que houvesse suspeita de patologia hipofisária e por isso não dirigida a esta. Tivemos acesso à mesma apenas após a primeira consulta, e esta mostrava lesão selar compatível com um macroadenoma hipofisário (21 mm de maior eixo), com marcada invasão do seio cavernoso esquerdo e desvio esquerdo da haste, mas sem compressão do quiasma ou nervos óticos (**Fig. 1**).

A observação neuro-oftalmológica não mostrou alterações, nomeadamente dos campos visuais.

Foi medicada apenas com insulina detemir para a diabetes gestacional, uma vez que apenas com a intervenção dietética não se atingiram valores ótimos de controlo metabólico.

Optou-se por não se instituir qualquer terapêutica dirigida à acromegalia e ao macroadenoma, tendo sido mantida vigilância oftalmológica regular bem como vigilância de eventual aparecimento ou agravamento de sinais e sintomas relacionados com a doença. Não houve agravamento das queixas de cefaleias, não se verificaram alterações oftalmológicas, e todas as ecografias obstétricas realizadas foram normais.

O parto ocorreu às 38 semanas, por cesariana, e sem intercorrências. O recém-nascido era do sexo feminino, saudável, com somatometria normal (peso 3650 g, comprimento 49 cm) e sem malformações. A doente amamentou durante dois meses, tendo ocorrido falência espontânea da lactação nesta altura.

A ressonância magnética (RM) hipofisária realizada após o parto não mostrou crescimento do adenoma, tendo de seguida iniciado terapêutica com octreotido 20 mg mensalmente, e posteriormente 30 mg, com redução dos valores de IGF-1, embora sempre acima do intervalo de referência (101-267 ng/mL) (**Tabela 2**),

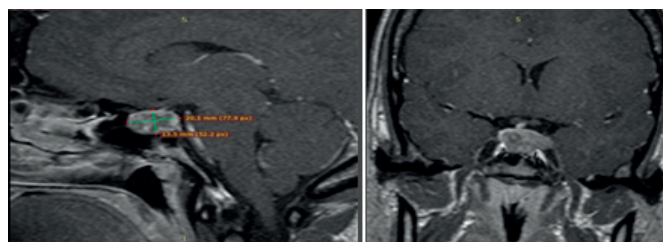


Figura 1. RMCE inicial mostrando macroadenoma hipofisário com invasão seio cavernoso esquerdo

Tabela 2. Evolução do valor de IGF-1 (ng/mL)

Valor de IGF-1 sob terapêutica com análogos somatostatina					
3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	28 meses
884 ng/mL	987 ng/mL	655 ng/mL	578 ng/mL	852 ng/mL	667 ng/mL

com valores de GH também elevados (último 20 ng/mL). Recentemente a terapêutica médica foi alterada para lanreotido 120 mg de 28/28 dias e cabergolina 1 mg por semana.

Foi repetida a RM, aos 12 e 24 meses de tratamento, que mostrou diminuição das dimensões do macroadenoma (maior eixo 16 mm), mantendo contudo invasão do seio cavernoso (Fig. 2).

Houve melhoria das alterações fenotípicas, mantendo-se sem disfunção quiasmática e em amenorreia. Um quadro de lombociatalgia levou ao diagnóstico de uma volumosa hérnia disco-lombar, tendo sido submetida a cirurgia. A colonoscopia revelou a existência de um dolicocólon bem como angioectasias no cólon ascendente, sem pólipos ou outras alterações.

Mantém seguimento também na consulta de Neurocirurgia que considera não existir, por enquanto, indicação cirúrgica, dada a marcada extensão ao seio cavernoso esquerdo e a baixa probabilidade de cura. A doente não apresenta, neste momento, comorbilidades ou complicações da doença.

Discussão

A gravidez espontânea numa mulher com acromegalia é incomum, mas, quando ocorre, torna-se um desafio clínico. O diagnóstico da doença numa grávida é mais complexo, e, quando confirmado, suscita várias questões, nomeadamente no que concerne ao efeito da gravidez na atividade da doença, ao tratamento e às possíveis complicações neonatais.^{1,2}

Numa gravidez normal, a secreção de GH está alterada, sendo a GH hipofisária a única a ser produzida durante o primeiro trimestre de gravidez. A partir deste trimestre, a GH placentária constitui a maior parte da GH circulante e doseada no sangue materno, sendo libertada de forma contínua e não pulsátil.³ A GH com origem na placenta é biologicamente ativa e estimula a produção hepática de IGF-1. Na gravidez normal, os níveis de IGF-1 podem estar aumentados mas este aumento é independente da secreção hipofisária de GH.^{4,5} Enquanto no decurso de uma gravidez normal a secreção hipofisária de GH está suprimida pelo aumento fisiológico da produção de IGF-1, tal não acontece numa grávida com acromegalia, onde a secreção hipofisária de GH é autónoma. Quer na grávida sem acromegalia quer na grávida com a doença, os níveis de IGF-1 aumentam ao longo do 2º e 3º trimestres pelo que este não é útil na monitorização da atividade da doença.⁶

De forma a diagnosticar uma acromegalia durante a gravidez, métodos imunológicos de doseamento para avaliar a GH placentária seriam úteis, não estando estes disponíveis na maioria dos laboratórios.³ Um aumento de IGF-1 de 25-50% acima do normal

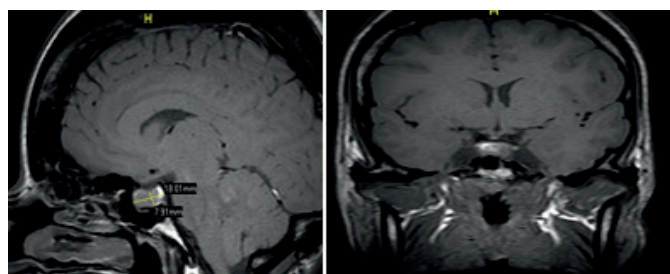


Figura 2. RMCE após 12 meses de tratamento, mostrando redução do tamanho do macroadenoma

para uma mulher não grávida, a natureza pulsátil da secreção de GH e uma prova de estimulação com TRH constituem importantes indícios diagnósticos.^{5,7} Contrariamente ao que acontece nas doentes não grávidas, a prova da hiperglicemia para a GH tem duvidoso valor diagnóstico na gravidez.

A gravidez causa um aumento fisiológico das dimensões da hipófise (até 45%), sendo este mais acentuado em doentes com macroadenomas.⁸ Tal crescimento pode causar cefaleias, alterações da acuidade e campos visuais e, por último e mais raramente, apoplexia hipofisária. Na suspeita de acromegalia numa grávida, a RM selar pode ser efetuada, sobretudo a partir do 1º trimestre, e contribui para o diagnóstico da doença.⁸

Neste caso em particular, os valores de IGF-1 e GH estavam marcadamente elevados (> 50% do limite superior do normal) o que aliado à presença de um adenoma hipofisário e, sobretudo, a um elevado grau de suspeição clínica, pelas alterações fenotípicas e metabólicas, permitiu o diagnóstico da doença.

Uma das principais preocupações numa grávida com acromegalia devido a um macroadenoma hipofisário é o eventual crescimento do adenoma e agravamento dos sintomas, visto que os tumores secretores de GH têm também recetores de estrogénios e, muitas vezes, de PRL. Contudo, na maioria dos estudos disponíveis, e também neste caso em particular, não se verificou crescimento significativo do adenoma hipofisário.⁷ Apesar disso, e pelo risco de crescimento do macroadenoma, deve ser feita uma vigilância regular dos campos visuais.

As principais complicações da acromegalia na grávida são a diabetes gestacional e a hipertensão, devendo estas ser tratadas tal como na restante população.⁹ Na grande parte dos casos, os sinais e sintomas da doença permanecem estáveis durante a gravidez. Para tal parece contribuir o efeito antagonista dos estrogénios sobre a síntese hepática de IGF-1. Nos estudos disponíveis, não parece existir qualquer impacto da doença sobre o desenvolvimento fetal e resultados neonatais.¹⁰

Quando possível, como se verificou neste caso, o tratamento deve ser adiado para o pós-parto. A terapêutica médica durante a gravidez deve ser considerada no caso de haver evidência de crescimento do tumor, manifestado por agravamento das cefaleias ou alteração dos campos visuais. Os análogos da somatostatina, em particular o octreotido, parecem ser seguros. A bromocriptina também já foi usada sem complicações neonatais.¹¹ A cirurgia deve estar reservada para os casos em que há agravamento dos sinais e sintomas da doença e/ou compromisso visual e em que a terapêutica médica não foi eficaz. Nos poucos casos descritos, a prematuridade parece ser a complicação mais frequente da cirurgia.¹²

Existem pouco mais de 100 casos publicados de gravidezes em mulheres com acromegalia, sendo ainda menos aqueles em que o diagnóstico da doença foi feito durante a gravidez. Na nossa pesquisa, encontramos apenas sete casos publicados. Por apresentarem grave compromisso visual, duas grávidas foram submetidas a cirurgia, no 1º e 3º trimestres, e quatro grávidas foram tratadas com bromocriptina, com melhoria clínica e laboratorial. No sétimo caso, não foi instituída terapêutica dirigida à acromegalia durante a gravidez. Uma das grávidas teve diabetes gestacional e pré-eclâmpsia e outra apenas diabetes gestacional. Todos os recém-nascidos eram saudáveis.¹³⁻¹⁷

Neste caso em particular, a gravidez decorreu sem intercorrências bem como o parto e o período neonatal. A diabetes gestacional foi a única complicação da doença, não se tendo verificado agravamento dos sinais ou sintomas da mesma nem evidência de crescimento do macroadenoma hipofisário. A doente manteve-se sem terapêutica durante toda a gestação, tendo esta sido iniciada posteriormente.

Apesar de a doente ainda manter acromegalia ativa, optou-se, em conjunto com a neurocirurgia, por não avançar, para já, para a cirurgia, dada a estabilidade da lesão selar, a ausência de compromisso visual e a marcada invasão do seio cavernoso, havendo risco de complicações e baixa probabilidade de cura cirúrgica. No entanto, a doente mantém-se sob terapêutica médica, com o intuito de se obter um controlo bioquímico da doença e uma diminuição do tamanho do adenoma, tendo em vista a sua remoção cirúrgica.

Conclusão

A gravidez espontânea numa mulher com acromegalia é incomum, pela frequente associação a hipogonadismo e hiperprolactinemia. Apesar de esta doente apresentar um fenótipo típico, queixas de cefaleias, que justificaram o pedido de uma RMCE, e diabetes gestacional, uma das principais complicações da doença, a suspeita e confirmação do diagnóstico de acromegalia só ocorreram quando já estavam decorridas 16 semanas de gestação e após observação na nossa consulta. Tal demonstra a dificuldade e complexidade do diagnóstico da doença, ainda mais difícil numa grávida, visto haver sobreposição de sinais e sintomas entre a acromegalia e a gravidez (cefaleias, aumento ponderal, parestesias, mialgias artralgiás, crescimento dos pés e mãos) e múltiplas alterações hormonais fisiológicas decorrentes desta. Neste caso em particular, a gravidez, parto e período neonatal decorreram sem intercorrências e sem necessidade de terapêutica dirigida à acromegalia, tendo esta sido protelada para o pós-parto.

Apresentações e Prémios

Apresentado como poster no ECE 2015, 16 - 20 May 2015, Dublin, Ireland

Presentations and Prizes

Presented as poster at ECE 2015, 16 - 20 May 2015, Dublin, Ireland

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

- Davidoff LM. Hyperpituitarism and hypopituitarism. *Acad Med.* 1940;16:227.
- Molitch ME. Pregnancy and hyperprolactinemic women. *N Engl J Med.* 1985;312:1364-70.
- Frankenne F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:1171-80.
- Wilson DM, Bennett A, Adamson GD, Nagashima RJ, Liu F, DeNatale ML, et al. Somatomedins in pregnancy: a cross-sectional study of insulin-like growth factors I and II and somatomedin peptide content in normal human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:858-61.
- Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G, Frankenne F. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:725-31.
- Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:279-84.
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4680-7.
- Gonzalez J, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd L, Villareal J. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an *in vivo* study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988;85:217-20.
- Berelowitz M, HowGo E. Non-insulin diabetes mellitus secondary to other endocrine disorders. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. *Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text.* New York: Lippincott-Raven; 1996. p.496-502.
- Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:727-31.
- Montini M, Pagani G, Gianola D, Pagani MD, Piolini R, Camboni MG. Acromegaly and primary amenorrhea: ovulation and pregnancy induced by SMS 201-995 and bromocriptine. *J Endocrinol Invest.* 1990;13:193.
- Magyar DM, Marshall JR. Pituitary tumors and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132:739-51.
- Yap AS, Clouston WM, Mortimer RH, Drake RF. Acromegaly first diagnosed in pregnancy: The role of bromocriptine therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;63:477-8.
- Hisano M, Sakata M, Watanabe N, Kitagawa M, Murashima A, Yamaguchi K. An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274:171-3.
- Güven S, Durukan T, Berker M, Basaran A, Saygan-Karamursel B, Palaoglu S. A case of acromegaly in pregnancy: Concomitant transphenoidal adenectomy and cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;6:69-71.
- Philippe C, Stéphanie B, Jérôme B, Françoise BC, Thierry B, Christine CR, et al. Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4680-7.
- Yosuke U, Isau M, Kuniaki E, Masamichi K, Kohji Y, Takashi F, et al. A Case of active acromegalic woman with a marked increase in serum insulin-like growth factor-1 levels after delivery. *Endocrine J.* 1997;44:117-20.