

Case Report/Caso Clínico

Unexpected pregnancy in acromegalic patient: a case report

Gestação inadvertida em paciente com acromegalia: relato de caso

Anselmo Dantas Lopes*, Bruno Yoshihiro Parlato Sakiyama*, Tathianne Coutheux Trindade**,
Rossana Pulcineli Vieira Francisco***, Marcelo Zugaib****

*Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo*

ABSTRACT

Acromegaly is an endocrine disorder whose clinical manifestations are observed due to excessive production of growth hormone. Integrity of pituitary gland is affected in this situation hereby a coexistence between acromegaly and pregnancy is rare.

We report a case of an unwanted and unexpected pregnancy in 33-year-old patient with acromegaly diagnosed eight years ago. In most of these cases, it is observed uneventful pregnancy course with term delivery, however, due to infrequent suspicion of pregnancy for rarity of the event and also because scientific literature contains relatively little information regarding this association a series of risks could lead to a poor outcome. Despite those risks, the patient had a satisfactory outcome.

Keywords: Acromegaly; pregnancy

INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica, na qual se observam manifestações clínicas em consequência da secreção excessiva de hormônio do crescimento (GH), geralmente por um adenoma somatotrófico. O aumento do GH é também acompanhado da elevação do insulin-like growth factor I (IGF I), seu principal mediador.¹ O excesso de IGF-I acarreta proliferação de órgãos, tecidos,

ossos e cartilagens. Já a elevação do GH poderia ser a responsável pelas alterações no metabolismo de carboidratos e pela lipólise.

A coexistência entre a acromegalia e gestação é rara, sendo o número total de casos documentados inferior a 100^{2,3}. Considera-se que a diminuição da fertilidade decorre da hipersecreção hormonal em tumores de hipófise ou pelo efeito de compressão causando destruição das células secretoras de hormônios gonadotróficos

* Aluno do Curso de Medicina da FMUSP

** Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital das Clínicas da FMUSP

*** Professora da Universidade de São Paulo da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia/Ginecologia da FMUSP

**** Professor Titular da Universidade de São Paulo da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia/Ginecologia da FMUSP

(FSH e LH)⁴ Entre pacientes grávidas com acromegalia, 30 a 40% possuem hiperprolactinemia o que poderia justificar a infertilidade⁵.

A presente descrição relata o caso de uma gestação em uma paciente com acromegalia diagnosticada há oito anos.

DESCRIÇÃO DO CASO

Aos 25 anos de idade, paciente procurou serviço médico por apresentar alteração das feições, engrossamento dos dedos e da voz, aumento do número do sapato (38 para 40) e da estatura, sudorese mais intensa, aumento importante de pêlos em todo o corpo e artralgiás. Nessa ocasião foi elaborada hipótese diagnóstica de acromegalia sendo iniciada a investigação. Referia ainda que há dois anos apresentava cefaléia inespecífica além de turvação visual, principalmente à direita, sem piora. Relatava também a presença de galactorrêia bilateral, após sua terceira gestação, aos 20 anos. Apresentava-se em amenorrêia há

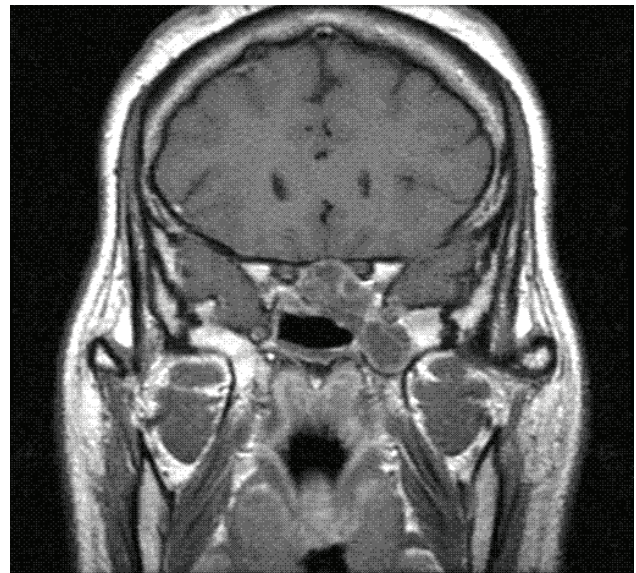


Figura 1 - Ressonância magnética em plano coronal após administração de gadolínio em ponderação T1 evidenciando lesão expansiva em hipófise

Tabela I – Dosagens de GH, IGF- I e prolactina no momento do diagnóstico de acromegalia, durante a gestação (2º e 3º trimestres) e no puerpério.

| | Momento da dosagem hormona | | | | |
|--------------------|----------------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| | Diagnóstico | Pós -Tratamento | 2º trimestre da gestação | 3º Trimestre da Gestação | Puerpério |
| GH (ng/ml)* | 143,2 | 4,4 ng/ml | 0,6 | 1,4 | 3,4 |
| IGF-I (ng/ml)* | 821 (116-341) | 476 (117-321) | 112 (113-297) | 270 | 433 |
| Prolactina(ng/ml)* | 36 | 38 | 7,8 | 13,8 | ----- |

* Valores de Normalidade: GH < 4,4ng/ml; IGF: dependente da idade materna inclusa na tabela entre parênteses e Prolactina: 2-15 ng/ml

um ano. Referia ainda diagnóstico de diabetes mellitus há um ano. Negou etilismo ou hipertensão arterial, contudo revelou ser tabagista e portadora de psoríase desde os 23 anos de idade sem tratamento. Sobre antecedentes familiares referia mãe portadora de hipertensão e diabetes. Os exames físicos pulmonar, cardíaco e abdominal mostravam-se dentro dos limites da normalidade.

Neste período também foram avaliados níveis hormonais presentes na tabela 1. Não foram realizadas medidas de valores de FSH, LH ou estradiol durante a evolução desta paciente. Realizada ressonância magnética a qual evidenciou macroadenoma hipofisário com lesão expansiva selar e supra selar de contornos lobulados que se estendiam inferiormente para o seio esfenoidal, lateralmente para o seio cavernoso à esquerda e superiormente para cisterna supra-selar

na região anterior. Campimetria por confrontação também efetuada demonstrou resultado dentro da normalidade.

Como opção terapêutica optou-se por ressecção transesfenoidal do macroadenoma. A ressonância magnética pós-operatória evidenciou ainda existir massa tumoral passível de ressecção sendo realizada nova intervenção cirúrgica ainda parcial seguida de radioterapia estereotáxica.

Aos 33 anos de idade, uma reavaliação sobre sua condição clínica foi realizada. Nova ressonância contrastada de hipófise com gadolínio apontou lesão expansiva ocupando a cavidade selar e o seio cavernoso à esquerda com extensão para o processo pterigóide ipsilateral, com sinais de envolvimento da artéria carótida interna conforme demonstra a figura 1 a cima.

Durante esta investigação por imagem, paciente quei-

xava-se de dor abdominal constante acompanhada de constipação intestinal. Por mencionar longos períodos em amenorréia ou irregularidade menstrual sem uso de método contraceptivo surgiu a necessidade de realização de ultrasonografia abdominal para verificar hipótese de gravidez a qual foi confirmada como gestação tópica e única de 15 semanas e um dia.

Até a data deste exame as medicações em uso eram metformina associada à insulina, sulfato ferroso, quetiapina, omeprazol, sandostatina LAR e cabergolina. Estes dois últimos foram suspensos com a descoberta da gravidez.

Com início do seguimento pré-natal optou-se por suspensão da metformina e utilização de insulina NPH humana fracionada em três doses (dose total diária de 44 unidades). Análise da hemoglobina glicada (HbA1C) com 17 semanas era normal (5,7%) e assim permaneceu durante toda a gestação (5,3%).

Com 27 semanas de gestação foi ainda efetuado diagnóstico de hipotireoidismo central (TSH: 0,65ng/dl, T4 livre: 0,65µU/ml) sendo prescrito Levotiroxina 75 mcg/dia. Após quatro semanas foi realizada nova dosagem hormonal com os seguintes resultados: TSH: 0,80ng/dl, T4 livre: 0,22µU/ml.

A paciente evoluiu bem durante toda a gestação, sem alteração clínicas que denotassem aumento da massa tumoral. O crescimento fetal foi adequado e não foram observadas malformações fetais na ultra-sonografia morfológica realizada com 20 semanas ou em exame pós-natal.

Programou-se o parto na 38ª semana de idade gestacional. Optou-se por realizar cesárea segmentar transversa, por contra-indicação relativa ao parto vaginal pela presença da lesão expansiva cerebral com envolvimento da artéria carótida interna. O recém-nascido pesou 2880 gramas com Apgar 9/9/9 no 1º, 5º e 10º minutos de vida não apresentando intercorrências durante sua internação no berçário. A paciente recebeu alta hospitalar no terceiro dia após o parto e nova avaliação de GH e IGF-I trinta dias após o parto foi procedida conforme demonstra a tabela 1

DISCUSSÃO

A incidência de acromegalia no Brasil ainda não foi pesquisada, contudo é estimado que esta se aproxime da incidência da população europeia que corresponde a cerca de 3-4 casos por milhão⁶. Ao pouco que se sabe sobre a relação entre acromegalia e gravidez, não somente a primeira leva ao prejuízo da fertilidade como também a própria gravidez pode ser nociva tanto para a mãe acromegálica como para o feto.

A gravidez pode interferir no curso do tumor da hipófise

uma vez que, na gravidez, a pituitária normal aumenta de tamanho pela hiperplasia de lactotrófos maduros⁷ e, portanto tal condição elevaria o risco de hemorragia dos tumores pela rica vascularização destas glândulas em adição à hiperplasia pituitária mediada por estrógeno². Observou-se em consulta à bibliografia médica pertinente que somente duas pacientes com tumores secretores de GH foram reportadas com aumento dos seus tumores durante a gravidez manifestando uma delas comprometimento do campo visual. Baseado nesses achados, Molitch recomenda que pacientes com acromegalia devam ser monitorizadas quanto a aumentos sintomáticos³. Há ainda evidências apontando que a gravidez pode levar a uma exacerbação da acromegalia em pequeno número de casos, mas o risco não se mostra suficiente para o aconselhamento contra a gravidez^{2,5}.

Dentre as opções de tratamento clínico da acromegalia encontram-se os agonistas dopaminérgicos cujo uso é recomendado a ser interrompido durante a gravidez para a maioria das pacientes. Alguns estudos demonstram que análogos de somatostatina são capazes de atravessar a barreira placentária, no entanto sua participação no desenvolvimento do feto não é ainda bem compreendida^{4,8,9}. Como há poucos dados sobre o uso destes medicamentos durante a gravidez recomenda-se a interrupção do tratamento neste período assim como foi adotado para esta paciente³.

A avaliação da secreção hormonal da paciente em questão permite observar redução significativa dos níveis de GH e IGF. Em gravidez normal sabemos que o eixo GH, antes por controle pituitário, é substituído pelo seu variante placentário, produto do gene GH-V, especificamente expressado pela camada sincitiotrofoblasto da placenta humana⁴. Este GH placentário difere do GH pituitário por 13 aminoácidos e análises por anticorpos monoclonais específicos revelam que GH placentário da circulação materna gradualmente substitui o GH pituitário desde 15 a 20 semanas até o termo¹⁰. Aliás, o aumento de GH placentário leva ao acréscimo dos níveis de IGF-I em gravidez normal.

Sobre o hipotireoidismo desenvolvido durante a gravidez da paciente sabemos que se trata de uma afecção frequente¹¹. Um estudo sobre o eixo hipófise-tireóide em pacientes acromegálicos exibe valores basais de TSH menores que em pacientes controle além de apresentarem níveis menores de T4 e com correlação significativa com a resposta de TSH diante de TRH o que sugere um leve hipotireoidismo central¹².

É importante salientar que durante a reavaliação clínica da paciente foi realizada inadvertidamente uma ressonância magnética com utilização de gadolínio para melhor

BIBLIOGRAFIA

avaliação da hipófise. Em razão do conhecimento ainda limitado sobre o gadolínio, este agente de contraste não é recomendado o uso em pacientes grávidas a menos que os benefícios justifiquem os riscos em potencial para o feto¹³. Para o presente caso, o exame de ressonância magnética foi realizado sem o conhecimento prévio de sua gravidez e sua suspeita sequer foi levantada até pela rara associação entre acromegalia e gestação.

Outra questão importante envolveu a preocupação a ser considerada em pacientes com tumores cerebrais durante o segundo estágio do trabalho de parto devido à pressão do líquido cefalorraquidiano sofrer aumento de 71 cm H₂O, em média, acima do normal¹⁴. Isto poderia potencialmente levar a comprometimento neurológico em uma mulher que já apresentaria um patamar de pressão intracranial elevado.

Mesmo diante dos riscos presentes a literatura aponta que estas pacientes chegam ao termo sem grandes problemas^{2,4}. O estudo que contém a maior série de casos sobre esta associação relata apenas um caso de aborto espontâneo¹⁵. A paciente do presente caso apresentou resultado perinatal adequado, contudo poderíamos ter um desfecho potencialmente ruim principalmente pelo atraso no diagnóstico da gestação, o que submeteu o feto à exposição ao gadolínio e as comorbidades associadas diabetes e hipotireoidismo.

O relato de caso cumpre, portanto, com o objetivo de alertar a comunidade médica de que mesmo diante da raridade da associação gravidez e acromegalia a sua suspeita, quando admissível, deve ser levantada pelos riscos em potencial que ambos, feto e paciente, podem ser submetidos apesar de felizmente não ser observada na grande maioria dos casos.

1. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003. P. 382-617
2. Herman-Bonert V, Seliverstov, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):727-31
3. Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13(Suppl A):38-44
4. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):279-84
5. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(3):597-614
6. Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(4):331-346
7. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF Jr, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc*. 1990;65(4):461-74.
8. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol*. 2001;55(3):411-15.
9. Caron P, Gerbeau C, Pradayrol L. Maternal-fetal transfer octreotide. *N Engl J Med*. 1995; 333:601-2.
10. Alsat E, Guibourdenche J, Luton D, Frankenne F, Evain-Brion D. Human placental growth hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Dec;177(6):1526-34.
11. Martínez-Delgado IA, Gómez-Martínez G. Acromegaly: Report of 84 cases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46(3):311-4.
12. Eskildsen PC, Kruse A, Kirkegaard C. The pituitary-thyroid axis in acromegaly. *Horm Metab Res*. 1988;20(12):755-7.
13. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion Number 299: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):647-51.
14. Marx GF, Zemaitis MT, Orkin LR. Cerebrospinal fluid pressures during labor and obstetrical anesthesia. *Anesthesiology*. 1961;22:348-54
15. Caron P, Bertherat J, de la Périère AB, Brue T, Cortet-Rudelli C, Schillo F et al. Outcome of 59 pregnancies in 43 acromegalic women. *Endocrine Abstracts of 8th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies, Glasgow, UK 2006*;11:649.