

DIAGNÓSTICO DA HIPERPROLACTINEMIA NA MULHER

Com o objetivo de atualizar informações no diagnóstico da hiperprolactinemia na mulher, o Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e a Comissão Nacional Especializada em Endocrinologia Ginecológica da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia fizeram um posicionamento conjunto.

A hiperprolactinemia é definida por uma concentração sérica de prolactina acima do valor de referência para a população normal. Valores normais (ou fisiológicos) dos níveis de prolactina são maiores nas mulheres do que nos homens e geralmente estão abaixo 25ng/mL. Porém, os valores de referência variam, dependendo do ensaio usado.

Na maioria dos casos, uma única medição de prolactina é suficiente para estabelecer o diagnóstico de hiperprolactinemia. Dada a secreção pulsátil deste hormônio, às vezes, nova medição pode ser necessária em pacientes com hiperprolactinemia leve. Liberação de prolactina testes de estimulação (por exemplo, quantificação de prolactina após administração do hormônio liberador de tireotropina [TRH]) não são recomendados.

A prolactina é o único hormônio hipofisário com tônus negativo, que é mediado pela dopamina hipotalâmica. É o principal responsável pela lactação nas mulheres e desempenha um papel na regulação reprodutiva, suprimindo o eixo gonadotrópico. Na maioria dos casos, a hiperprolactinemia é causada pela gravidez, hipotálamo-desconexão hipofisária ou secreção de prolactina adenomas hipofisários (prolactinomas), mas também podem ser secundárias ao uso de determinados medicamentos. Independentemente da etiologia, a hiperprolactinemia pode causar hipogonadismo, infertilidade e galactorreia. Uma vez confirmada a hiperprolactinemia, é importante identificar sua etiologia para garantir sua gestão adequada. A hiperprolactinemia é causa de amenorreia em 10%-20% das mulheres não grávidas, com um pico de prevalência em mulheres entre 25-34 anos.

Em quais pacientes a prolactina deve ser medida?

Os níveis séricos de prolactina só devem ser medidos em pacientes com sintomas sugestivos de hiperprolactinemia e, adicionalmente, pacientes em investigação de disfunção hipotalâmico-hipofisária (por exemplo, tumores hipofisários). No entanto, medir a prolactina como um exame de rotina é não recomendado. Triagem sérica de prolactina em pacientes assintomáticos pode levar a custos e intervenções desnecessários.

Principais sintomas da hiperprolactinemia: infertilidade, oligomenorreia ou amenorreia, galactorreia, dispareunia / ressecamento vaginal, redução da massa óssea, diminuição da libido, sinais de compressão tumoral (cefaleia, alteração do campo visual, hipopituitarismo).

Quais são as armadilhas laboratoriais comuns na avaliação da hiperprolactinemia?

A prolactina é geralmente medida por métodos imunométricos tipo sanduíche, em que o antígeno fica ligado a dois anticorpos do ensaio (captura e sinalização). As amostras de sangue são geralmente coletadas pela manhã, após 2-3 horas de jejum. A ocorrência de hiperprolactinemia leve e não consistente com a apresentação clínica pode ser devido à secreção pulsátil de prolactina. Excepcionalmente, numa confirmação, podem ser coletadas duas amostras em intervalos de 15-20 minutos.

Duas condições em relação à dosagem da prolactina devem ser consideradas: **o efeito gancho e a macroprolactina.**

Efeito gancho: Quando os níveis de prolactina estão excessivamente altos (geralmente > 2.000 ng/mL), a prolactina se liga a ambos os anticorpos do ensaio de medição, evitando a formação do complexo sanduíche, o que resulta em concentrações apenas menores ou moderadamente elevadas de prolactina. Em casos de tumores grandes (>3 cm) com prolactina níveis 30-120 ng/mL, é recomendado excluir o efeito gancho. Isso é particularmente importante em pacientes com macroadenomas hipofisários e hiperprolactinemia, quando o nível de prolactina é o marcador que distingue macroprolactinomas de macroadenomas hipofisários não funcionantes (hiperprolactinemia devido à desconexão da haste hipofisária).

Macroprolactina: A macroprolactina é uma macromolécula composta por prolactina monomérica acoplada a anticorpo IgG. Embora biologicamente inativa, pode ser detectada pela maioria dos ensaios comerciais de prolactina. Tem um alto peso molecular e o tratamento da amostra com polietilenoglicol (PEG) causará sua precipitação, permitindo a quantificação da prolactina monomérica no sobrenadante, que pode ser expressa como uma porcentagem do valor total antes do tratamento. Quando a macroprolactina é a forma predominante, a prolactina residual após o tratamento com PEG é geralmente menos de 40%. A macroprolactina deve ser investigada na hiperprolactinemia leve a moderada em um paciente assintomático.

Quais são as causas da hiperprolactinemia?

Os prolactinomas, tumores de células lactotróficas, são os tumores hipofisários mais comuns, compreendendo cerca de 50% dos adenomas hipofisários diagnosticados anualmente. São classificados de acordo com as medidas em microadenomas (<10 mm de diâmetro) e macroadenomas (≥10 mm). Se não houver lesão hipofisária em pacientes com hiperprolactinemia, e outras causas foram descartadas, o paciente é diagnosticado com hiperprolactinemia idiopática.

Embora os prolactinomas sejam, em sua maioria, esporádicos, cerca de 5% dos casos podem ter causa familiar e podem estar associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1.

O prolactinoma deve ser investigado em mulheres com hiperprolactinemia, após descartar alterações fisiológicas ou causas farmacológicas e doenças crônicas e em pacientes com adenomas da hipófise. Além disso, nos macroadenomas, é necessária uma avaliação abrangente de todas as funções hipofisárias, pois podem ocorrer deficiências hormonais. Macroprolactinomas devem ser considerados em paciente com manifestações neurológicas ou oftalmológicas por efeito de massa, como cefaleia ou alterações do campo visual com hipopituitarismo associado.

A prolactina deve ser medida em pacientes com acromegalia, uma vez que frequentemente ocorre hiperprolactinemia concomitante por adenomas co-secretores de prolactina e hormônio do crescimento (GH) ou compressão da haste hipofisária.

LABORATÓRIO PRÓ-EXAME

Rua XV de Novembro, 190, Centro, Taubaté –  (12)3621-2331  (12)99778-6844

Horário de atendimento: segunda a sexta-feira de 07:00 às 18:00 e aos sábados de 07:00 às 12:00

www.proexame.com.br

lab@proexame.com.br

Quando o prolactinoma é excluído, quais outras causas de hiperprolactinemia deve ser investigada?

A principal causa não tumoral de hiperprolactinemia é o uso de determinados medicamentos. Outras causas não tumorais da hiperprolactinemia incluem condições fisiológicas, doenças sistêmicas e distúrbios de a região hipotálamo-hipófise.

Exceto durante a gravidez e amamentação, em que a hiperprolactinemia pode atingir valores acima 200 ng/mL, a elevação da prolactina em outras situações é leve e raramente causa galactorreia ou menstruação irregularidade.

Causas não tumorais de hiperprolactinemia

- **Fisiológicas:** gravidez, coito, amamentação, exercício físico, estresse
- **Sistêmicas:** Doença renal crônica (terminal), síndrome dos ovários policísticos (SOP), lesões da parede torácica (cirurgia, herpes zoster, piercings)
- **Farmacológicas:** antidepressivos, neurolépticos, antipsicóticos, estrógenos, Antieméticos, anti-histamínicos, anti-hipertensivos, opióides, inibidores da dopamina.

As doenças sistêmicas também podem levar à hiperprolactinemia através de diferentes mecanismos. Na doença renal crônica terminal, diminuição a depuração da prolactina é o principal fator de aumento dos seus níveis. Alterações nas terminações nervosas da parede torácica resultam em diminuição da inibição pela dopamina, fenômeno também observado na cirrose hepática, em que concentrações aumentadas de estrogênio estão presentes. A hiperprolactinemia é encontrada em 20%-40% dos pacientes com hipotireoidismo primário, causada pela elevação do TRH, e o TSH, que deve sempre ser medido como parte do diagnóstico diferencial de hiperprolactinemia. A prevalência de hiperprolactinemia em pacientes com ovário policístico síndrome (SOP) é bastante variável e deve ser um diagnóstico de exclusão. Valores de prolactina acima 60-80 ng/mL sugerem outra causa subjacente de hiperprolactinemia que deve ser ativamente investigada.

As doenças hipotalâmico-hipofisárias compreendem várias entidades (tabela 3) em que há diminuição do tônus inibitório dopaminérgico, resultando em hiperprolactinemia que é mais pronunciada, com sintomas óbvios, mas raramente excede 100 ng/mL. Portanto, em pacientes com hiperprolactinemia persistente, quando outras etiologias já foram descartadas, recomenda-se a realização de exame de imagem da sela túrcica, preferencialmente ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada, quando a RM não está disponível.

Condições da região hipotálamo-hipófise que podem levar a hiperprolactinemia por desconexão da haste (exceto prolactinoma):

- **Tumores:** prolactinomas, macroadenomas hipofisários (não funcionantes, secretores, outros), craniofaringioma, metástase (mama, pulmão), tumores de células germinativas, outros.
- **Doenças infiltrativas:** histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose, tuberculose.
- **Doenças inflamatórias:** hipofisite linfocítica, hipofisite relacionada a IgG4, hipofisite em granulomatose com poliangite.
- **Outros:** cisto de Rathke, secção da haste hipofisária, aneurisma da artéria carótida interna, sela vazia, radioterapia, idiopática.

O diagnóstico diferencial para hiperprolactinemia é de suma importância, já que em muitas dessas etiologias o tratamento específico é indicado. Iniciar o tratamento com agonistas dopaminérgicos para hiperprolactinemia sem investigação adequada irá atrasar o diagnóstico da doença de base, com possíveis consequências.

A maioria dos autores concorda que o diagnóstico de prolactinoma é sugerido na presença de uma imagem sugestiva de macroadenoma hipofisário, prolactina níveis acima de 200 ng/mL e ausência de outras causas da hiperprolactinemia, enquanto a desconexão do pedículo é sugerida se os níveis de prolactina estiverem abaixo 100 ng/mL. Porém, dúvidas sobre a etiologia da hiperprolactinemia pode persistir. Em casos de adenomas hipofisários pequenos e não funcionantes com níveis levemente elevados de prolactina, a diferenciação entre microprolactinoma e incidentaloma não funcionante não é tão clara inicialmente. Apenas uma redução no tamanho do tumor após tratamento com agonistas dopaminérgicos pode confirmar o diagnóstico de prolactinoma, pois os microprolactinomas regredem ou desaparecem após esta terapia na grande maioria dos casos, sendo o monitoramento do tumor crucial para distinguir entre prolactinomas e lesões hipofisárias não funcionantes.

Como gerenciar a hiperprolactinemia induzida por medicação?

Os medicamentos são uma causa frequente de hiperprolactinemia (15-45% de todas as causas). Antipsicóticos, especialmente de primeira geração, são os mais associados à hiperprolactinemia. Os mecanismos pelos quais levam à hiperprolactinemia incluem a inibição da dopamina, por ação antagonista sobre receptores de dopamina (antipsicóticos e metoclopramida), ou inibição da síntese de dopamina (estrogênio). Outras substâncias podem atuar na secreção de fatores que alteram a supressão tônica da síntese de prolactina, como serotonina e ácido gama-aminobutírico (GABA). Esses mecanismos afetam o controle inibitório da dopamina. Do ponto de vista prático, na maioria dos casos de hiperprolactinemia induzida por medicamentos, os níveis de prolactina estão abaixo de 100 ng/mL. No entanto, estes níveis não devem ser considerados como única evidência de que a causa está relacionada apenas a medicamentos, e estabelecer um diagnóstico diferencial para distinguir causas orgânicas é um dos primeiros passos na investigação. Portanto, algumas estratégias podem ajudar a diferenciar entre as causas, por exemplo, nova medição da prolactina depois de parar temporariamente ou mudar a medicação e observar o impacto no nível de prolactina ou, quando estes não forem possíveis, investigar usando imagem.

Edição 09. Setembro/2024. Assessoria Médica – Lab Rede

Referência: Febrasgo & SBEM Position Statement: diagnosis of hyperprolactinemia in women. Arch Endocrinol Metab, 2024, v.68, 1-9, e230502.