



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Endocrinologia

### **HIPERPROLACTINÉMIA COMO CAUSA DE FRATURA OSTEOPORÓTICA – CASO CLÍNICO**

Ana Margarida Correia Valente Agostinho Matias

---

**Julho 2017**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Endocrinologia

### **HIPERPROLACTINÉMIA COMO CAUSA DE FRATURA OSTEOPORÓTICA – CASO CLÍNICO**

Ana Margarida Correia Valente Agostinho Matias

**Orientado por:**

Dra. Ana Paula Barbosa

---

**Julho 2017**

# Sumário

Resumo .....	2
Abstract.....	3
Lista de Abreviaturas.....	4
Introdução .....	5
1.Hiperprolactinémia .....	5
1.1 Etiologia .....	5
1.1.1 Prolactinoma .....	6
1.2 Apresentação Clínica.....	6
1.3 Diagnóstico.....	8
1.4 Tratamento .....	9
2. Hiperprolactinémia e tecido ósseo .....	11
2.1Fisiopatologia .....	11
2.1.1 Hipogonadismo.....	11
2.1.2 Efeito directo da Prolactina no tecido ósseo.....	12
2.1.3 Outros mecanismos .....	12
2.2 Diagnóstico e epidemiologia.....	13
2.3 Tratamento .....	14
Caso Clínico .....	15
Discussão .....	19
Conclusão .....	21
Tabelas e Figuras .....	22
Agradecimentos.....	23
Referências Bibliográficas.....	24
Anexos.....	29

## Resumo

A hiperprolactinémia, fisiológica na gravidez e no aleitamento, tem várias causas, tais como: fármacos, prolactinomas, neoplasias ou condições que comprimam a haste hipofisária, hipotireoidismo primário, insuficiência adrenocortical primária, condições que reduzem a *clearance* de prolactina ou ser idiopática.

A hiperprolactinémia pode induzir hipogonadismo que se traduz por amenorreia, galactorreia, infertilidade e, se de causa tumoral, manifestações que resultam do seu efeito de massa. Pode ainda levar à redução da densidade mineral óssea, ao desenvolvimento de osteoporose e, consequentemente, de fraturas. O mecanismo que leva a esta diminuição não é claro - pode ocorrer pelo hipogonadismo, uma vez que o déficit de estrogénios parece levar a um aumento da formação e atividade dos osteoclastos, aumento da reabsorção óssea, a uma alteração das hormonas que regulam o balanço ósseo e a uma libertação alterada de citocinas e fator de crescimento. Por outro lado, foram identificados recetores de prolactina em células osteoblastos *like* e em osteoblastos de ratinhos, pelo que a prolactina poderá ter um efeito direto no osso.

Quando é detetada uma hiperprolactinémia deve ser feita uma anamnese precisa, incluindo a história farmacológica, exame físico completo e exames complementares de diagnóstico, como RMN-CE e densitometria óssea, caso sejam necessários.

O tratamento tem como objetivos a ausência de sintomas, alcançada pela normalização dos níveis de prolactina e, caso haja efeito de massa, a redução do tamanho do tumor. Muitas vezes a cessação do fármaco ou a resolução da patologia que causa o aumento da prolactina é suficiente. Os agonistas de dopamina são os fármacos de primeira linha e têm também um efeito protetor no osso.

Neste trabalho de final de mestrado foi feita uma revisão sobre hiperprolactinémia, em particular sobre o seu efeito no tecido ósseo. Foi descrito um caso clínico de um doente de sexo feminino, 42 anos, que apresenta uma hiperprolactinémia devido a um microprolactinoma. Foi medicada com agonistas dopaminérgicos, mas desenvolveu osteoporose grave com fratura osteoporótica associada.

**Palavras-chave:** hiperprolactinémia, microprolactinoma, hipogonadismo, osteoporose, fractura.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Abstract

Hyperprolactinemia, which is physiological in pregnancy and during breast feeding, has several causes, such as: drugs, prolactinomas, neoplasies or conditions that compress the pituitary stalk, primary hypothyroidism, primary adrenocortical insufficiency, conditions that reduce the prolactin clearance or it can be idiopathic.

Hyperprolactinemia can induce a hypogonadism, represented by several symptoms like amenorrhea, galactorrhea and infertility and, if the cause is a tumor, symptoms of mass effect. It can lead to a reduction in bone mineral density, resulting in osteoporosis and fractures; the pathophysiology of this reduction is not clarified. It can occur as a consequence of hypogonadism, because estrogen deficiency leads to increased osteoclast formation and activity, enhanced bone resorption, an alteration in the bone regulatory hormones and an altered liberation of cytokines and growth factor. On the other hand, prolactin receptors were identified in osteoblast-like cells and murine osteoblasts so prolactin may have a direct effect on bone.

When hyperprolactinemia is detected, a precise anamnesis, including the pharmacological history, should be done, as well as a complete physical exam and some complementary exams like a bone densitometry and CE-MRI if a prolactinoma or another tumor are suspected.

The treatment goals are an absence of the symptoms, which can be achieved by the normalization of the prolactin levels, and if there is a mass effect, the reduction of tumor size. Sometimes stop taking the drug or the resolution of the pathology that is causing this rise is sufficient. Dopamine agonists are the first-line treatment for hyperprolactinemia and have a protective effect on bone.

In this final master degree work it had been done a review about hyperprolactinemia and, particularly, its effect on bone tissue. It was described a clinical case of a feminine patient with 42 years old with hyperprolactinemia due to a microprolactinoma. She was treated with dopamine agonist but developed a serious osteoporosis with an associated osteoporotic fracture.

**Key-words:** hyperprolactinemia, microprolactinoma, hypogonadism, osteoporosis, fracture.

## Lista de Abreviaturas

PRL – prolactina

TRH- hormona libertadora de tireotrofina

GnRH - hormona libertadora de gonadotrofina

LH- hormona luteinizante

FSH- hormona folículo estimulante

DHEAs – dihidroepiandrosterona sulfato

RMN-CE – ressonância magnética nuclear crânio encefálica

GH – hormona do crescimento

TSH - hormona tiroestimulante

IGF1- fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

ACTH - hormona adrenocorticotrófica

AD – agonistas de dopamina

CAB – Cabergolina

BRC – Bromocriptina

DMO - densidade mineral óssea

RPRL- recetores de prolactina

PTHRP – péptido relacionado com a PTH

PTH - hormona paratiroideia

DXA - densitometria por dupla emissão de raios-X

# Introdução

## 1. Hiperprolactinémia

### 1.1 Etiologia

A Prolactina (PRL) é uma hormona peptídica secretada pelas células lactotróficas presentes no lobo anterior da hipófise.<sup>1,2</sup> Existem outras fontes de PRL: linfócitos, fibroblastos dérmicos, mama, decídua, próstata e células do tecido adiposo.<sup>1,3</sup> A secreção desta hormona é pulsátil e é estimulada por estradiol, hormona libertadora de tireotrofina (TRH), oxitocina, vasopressina e polipeptídeo intestinal vasoativo.<sup>4</sup> A dopamina, produzida nos núcleos arqueado e paraventricular do hipotálamo, chega à hipófise pela haste hipofisária, tendo como ação inibir a secreção de PRL.<sup>5</sup> Os recetores da prolactina são expressos em diferentes tecidos, nomeadamente: gónadas, útero, mama, fígado, rim, glândula suprarrenal, cérebro, coração, hipófise, pele, células do sistema imune;<sup>3</sup> parecem também existir recetores de PRL nos osteoblastos.<sup>6,7</sup> A PRL é essencial para a lactação e tem um papel na reprodução uma vez que inibe a secreção pulsátil de hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) o que leva a uma supressão da produção de hormona luteinizante (LH), de hormona folículo estimulante (FSH) e diminui a sensibilidade dos recetores de LH e FSH nas gónadas;<sup>1,8</sup> conseqüentemente vai haver uma inibição da ovulação.<sup>9</sup> A PRL provoca ainda um aumento da secreção de androgénios, dihidroepiandrosterona sulfato (DHEAs), cortisol e aldosterona pelas células do córtex da glândula supra-renal.<sup>10</sup> Parece também provocar aterosclerose acelerada ao afetar a pressão e a rigidez arterial e osteoporose.<sup>11</sup>

A hiperprolactinémia, definida como excesso de PRL no sangue, é fisiológica na gravidez e no aleitamento. Pode ser encontrada em situações de *stress*, exercício, atividade sexual e estimulação neurogénica.<sup>2,3,12</sup> Tem uma prevalência de 90 casos por 100 000 indivíduos do sexo feminino e de 20 por 100 000 do sexo masculino. Em mulheres entre os 25 e os 30 anos tem uma incidência anual de 23.9 casos por 100 000.<sup>13</sup>

A hiperprolactinémia farmacológica é a causa mais comum de hiperprolactinémia não tumoral,<sup>12,13</sup> pode ocorrer com o uso de antipsicóticos, antidepressivos, opióides<sup>2</sup> entre outros que reduzem a produção de dopamina ou a ação da mesma na hipófise e assim, ao existir uma menor concentração de dopamina, a inibição da PRL fica comprometida.<sup>3,14</sup>

Existem dois tipos de hiperprolactinemia patológica: a orgânica e a funcional<sup>1</sup>. Relativamente às causas orgânicas, as mais frequentes são os tumores da hipófise, como os produtores de PRL (prolactinomas). Pode ocorrer por lesões dos neurónios dopaminérgicos hipotalâmicos ou por outras neoplasias ou condições que comprimam a haste hipofisária, visto que ocorre uma interrupção da inibição dopaminérgica das células lactotróficas.<sup>1,3</sup> A hiperprolactinemia funcional pode ser causada por hipotireoidismo primário, insuficiência adrenocortical primária ou por condições que reduzem a *clearance* de prolactina, como insuficiência hepática e insuficiência renal.<sup>1,2</sup>

Se a hiperprolactinemia for assintomática pode ser causada pela presença de macroprolactinemia. Se a causa não for encontrada é considerada idiopática.<sup>1</sup>

### 1.1.1 Prolactinoma

Os adenomas hipofisários correspondem a cerca de 15% de todos os tumores intracranianos, sendo 40% a 60% destes, prolactinomas. Assim, a prevalência de prolactinomas corresponde a cerca de 6 a 50 casos por 100 000 indivíduos.<sup>3,15,16</sup> São principalmente diagnosticados em mulheres entre os 20 e os 40 anos, após a quinta década a frequência de prolactinomas é semelhante em ambos os sexos.<sup>2,3</sup>

Estes tumores são classificados consoante o seu diâmetro na ressonância magnética nuclear crânio-encefálica (RMN-CE) em microadenomas (<10 mm de diâmetro), macroadenomas (>10 mm de diâmetro) e prolactinomas gigantes (>40 mm de diâmetro). Os primeiros correspondem a cerca de 60% dos casos e são mais frequentes em mulheres; homens e adolescentes tendem a ter macroadenomas.<sup>2,17</sup> Os prolactinomas gigantes são raros, correspondem apenas a 2 a 3%.<sup>12,18</sup>

## 1.2 Apresentação Clínica

A hiperprolactinemia, como referido na secção 1.1, inibe a secreção hipotalâmica pulsátil de GnRH, inibindo a secreção de LH e FSH, comprometendo a esteroidogénese gonadal com frequente hipogonadismo e infertilidade.<sup>1,8,12</sup>

No sexo feminino, os sintomas mais comuns são galactorreia, amenorreia e infertilidade. Cerca de 90% das mulheres apresenta oligomenorreia ou amenorreia e 80% apresenta galactorreia<sup>12</sup>. Pode ainda provocar diminuição da libido e dispareunia<sup>2</sup> (tabela 1).

No sexo masculino a apresentação é mais subtil o que geralmente leva a um atraso no diagnóstico (esta pode ser uma das razões para que, quando a causa da hiperprolactinémia é tumoral, normalmente seja encontrado um macroprolactinoma). Caracteriza-se por hipogonadismo com oligospermia ou azoospermia, redução da libido e disfunção eréctil.<sup>2,12</sup> Galactorreia e ginecomastia são sintomas raros<sup>12</sup> (tabela 1)

O hipogonadismo de longa duração pode levar à redução da densidade mineral óssea em ambos os sexos<sup>12</sup> e, por redução de estrogénios, pode ocorrer aterosclerose.<sup>3,19</sup>

Quando a causa é tumoral e existe efeito de massa, podem estar presentes cefaleias por elevada pressão intracraniana, defeitos dos campos visuais por compressão do quiasma ótico, neuropatias dos pares cranianos, estase do líquido cefalorraquidiano, e hipopituitarismo por compressão da hipófise ou da haste hipofisária. Os defeitos visuais são encontrados em 45% dos doentes com macroprolactinomas e hipopituitarismo em 35%.<sup>3,12</sup>

Nos adolescentes pode existir um atraso pubertário.<sup>12</sup>

Hiperprolactinémia	<u>Sexo feminino</u>	Amenorreia Galactorreia Infertilidade Diminuição da libido Dispareunia Redução da densidade mineral óssea
	<u>Sexo masculino</u>	Diminuição da libido Disfunção eréctil Hipogonadismo (com oligospermia ou azoospermia) Galactorreia e ginecomastia (raros) Redução da densidade mineral óssea
Efeito de massa		Cefaleias Defeitos dos campos visuais Neuropatias dos pares cranianos Estase do líquido cefalorraquidiano Hipopituitarismo

Tabela 1: Manifestações clínicas de hiperprolactinémia. Adaptada de *Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges.*

### 1.3 Diagnóstico

Perante uma hiperprolactinémia o objetivo primordial é identificar a etiologia. Para tal, deve ser realizada uma anamnese precisa, incluindo a história farmacológica, o exame físico completo e, caso se justifiquem, exames complementares de diagnóstico. Destes fazem parte análises laboratoriais e estudo imagiológico da hipófise. Nas doentes do sexo feminino deve ainda ser realizado um teste de gravidez.<sup>12</sup>

As análises laboratoriais devem incluir PRL, TSH, LH, FSH, hormonas sexuais, outras hormonas relacionadas com a hipófise, nomeadamente GH, IGF1, cortisol, ACTH, cortisol na urina 24h e valores bioquímicos que permitam excluir insuficiência renal e hepática.<sup>12,20,21</sup>

Basta um doseamento de PRL para o diagnóstico (sem condições de *stress*). Em caso de dúvida devem ser colhidas duas amostras com um intervalo de 15 minutos entre elas, utilizando uma cânula para ter a certeza que a segunda foi colhida sem *stress*.<sup>2</sup> O valor normal de PRL deve ser inferior a 25 ng/mL para o sexo feminino e inferior a 20 ng/mL para o masculino.<sup>12</sup> Para mulheres em idade fértil, os estudos consideram que talvez seja mais indicado considerar normal uma PRL inferior a 35 ng/mL.<sup>22</sup> Valores de PRL entre os 20-25 ng/mL e os 100 ng/mL normalmente são atribuídos a fármacos ou a outra condição funcional. Doentes com microprolactinomas costumam ter valores de PRL entre os 100 e os 250 ng/mL. Se o valor for superior a 250 ng/mL é mais provável a presença de um macroprolactinoma. No prolactinoma gigante os valores de PRL tendem a ser superiores a 1000 ng/mL.<sup>12,18</sup>

Após a exclusão de gravidez, amamentação, causa farmacológica, hipotireoidismo primário, insuficiência renal e hepática, deve ser realizada uma RMN-CE<sup>12</sup>.

A hiperprolactinémia pode levar a uma diminuição da densidade mineral óssea pelo que está indicado realizar uma densitometria óssea.<sup>17</sup> Caso haja um macroadenoma deve ser realizada uma avaliação neuro-oftalmológica com campimetria.<sup>13,17</sup>

## 1.4 Tratamento

Os objetivos principais do tratamento são: a normalização dos níveis de PRL e a redução do volume do tumor.<sup>2</sup>

Se a causa da hiperprolactinémia for funcional deve ser tratada a patologia de base, caso seja farmacológica, se possível, o fármaco deve ser suspenso.<sup>3</sup>

Para doentes com hiperprolactinémia idiopática ou com prolactinomas a terapêutica médica com agonistas de Dopamina (AD) é a primeira escolha<sup>23,24</sup>. Em Portugal estão disponíveis a Bromocriptina (BRC) e a Cabergolina (CAB), sendo esta última a mais indicada pelo maior tempo de semi-vida e menor quantidade de efeitos adversos<sup>25,26</sup>; existem ainda a Pergolida e a Quinagolida. A CAB normaliza os valores de PRL em cerca de 85% dos doentes e reduz a massa tumoral em cerca de 80%-90% dos casos.<sup>2</sup> Já a BRC leva a uma normalização da PRL em 80% dos microprolactinomas e 70% dos macroprolactinomas<sup>17</sup> e a uma redução do volume tumoral em aproximadamente 67% dos doentes<sup>24</sup>. Quando o controlo dos sintomas é atingido, reduz-se a dose até à dose mínima eficaz<sup>21</sup> (figura 1). Os mecanismos que levam à redução do tamanho dos prolactinomas pelos AD ainda não estão completamente esclarecidos.<sup>22,24</sup> Os microprolactinomas assintomáticos devem apenas ser monitorizados.<sup>24</sup>

Na gravidez, a BRC parece ser a mais segura uma vez que já foi mais estudada.<sup>24,27</sup>

Nos prolactinomas, se os doentes forem intolerantes ou mostrarem resistência aos AD a terapêutica cirúrgica é uma opção (figura 1). A cirurgia é também indicada para doentes com tumores císticos que não respondam aos AD, tumores que causem efeito de massa sem melhoria com a terapêutica médica, tumores que comprimam o quiasma ótico e apoplexia pituitária.<sup>24</sup> Pode ainda ser considerada em doentes com microprolactinomas potencialmente curáveis e que não desejem terapêutica médica para o resto da vida<sup>28</sup> ou ainda para os dependentes de medicação antipsicótica.<sup>24</sup>

A remoção cirúrgica transesfenoidal de microprolactinomas leva a uma taxa de cura superior a 90%<sup>29</sup>, apresentando uma baixa mortalidade (inferior a 1%). Já nos macroprolactinomas a taxa de cura é inferior a 50%. O objetivo principal da cirurgia neste tipo de adenomas não é, portanto, o curativo, mas sim a redução do tamanho do tumor

para aliviar os sintomas resultantes do efeito de massa.<sup>30</sup> Esta redução pode aumentar a resposta à terapêutica médica.<sup>24</sup>

Os prolactinomas estão entre os tumores hipofisários mais resistentes à radioterapia, pelo que esta não é um tratamento de primeira linha. Pode ser realizada em casos de recorrência, em casos de adenomas hipofisários residuais<sup>31</sup> ou como adjuvante, tanto de AD como de cirurgia, em macroprolactinomas grandes e invasivos.<sup>24,32</sup>

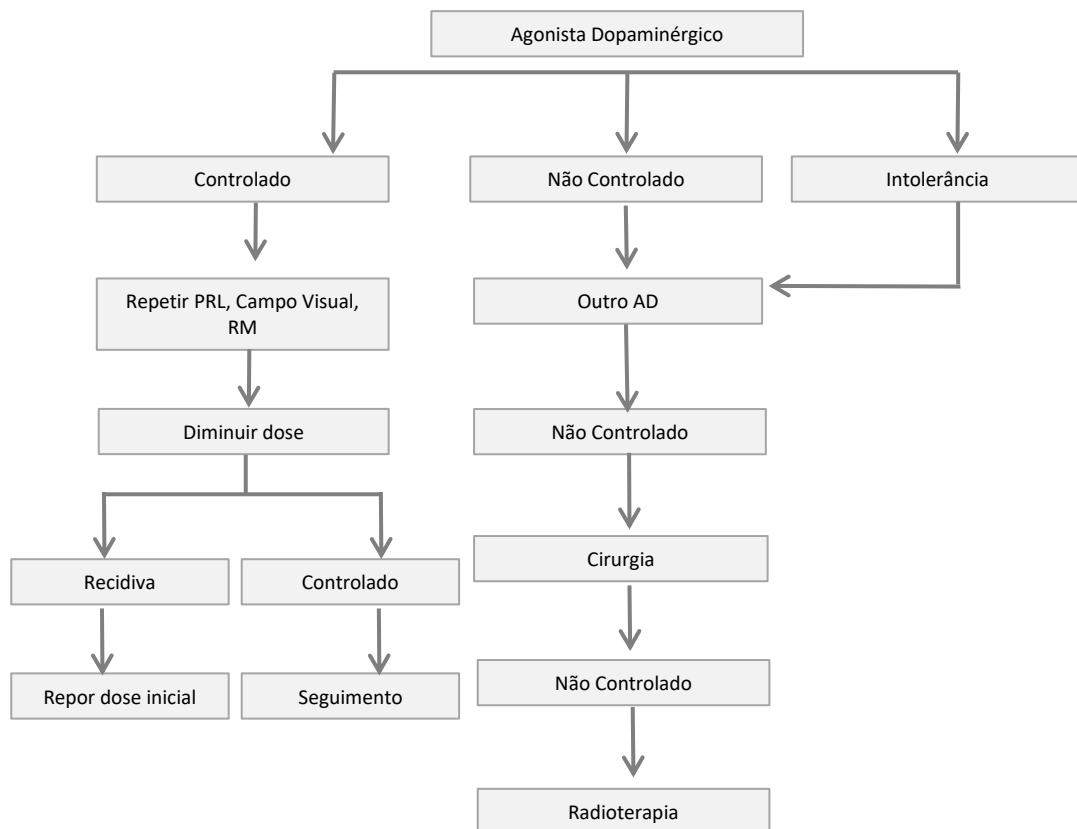


Figura 1 Algoritmo terapêutico de prolactinomas, adaptado de *Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia en representación del grupo de trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN*

## 2. Hiperprolactinémia e tecido ósseo

### 2.1 Fisiopatologia

#### 2.1.1 Hipogonadismo

A Hiperprolactinémia, em ambos os sexos, pode induzir uma supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e esta parece ser a principal causa responsável pela perda óssea prematura, diminuição da densidade mineral óssea (DMO), aumento dos marcadores de *turnover* ósseo e desenvolvimento de osteoporose.<sup>33-35</sup>

O mecanismo de ação do estrogénio no osso ainda não é completamente claro. A sua ação principal parece consistir na inibição da reabsorção óssea, no entanto, existem estudos que apontam para o seu efeito positivo na formação óssea.<sup>34,36</sup> Os efeitos dos estrogénios podem resultar de uma ação direta, mediada por recetores específicos, previamente identificados em baixa concentração nas células da linhagem osteoblástica<sup>37</sup> e/ou de uma ação indireta. Esta última é atribuída a diversos mecanismos: os estrogénios podem provocar uma alteração das hormonas que regulam o *turnover* ósseo, como a PTH e a calcitonina (com efeito tanto nos osteoclastos como nos osteoblastos, dependendo da sua concentração sanguínea<sup>34</sup>) ou podem alterar a libertação de citocinas e IGF-1 (têm efeitos sobre a remodelação nas células ósseas *in vitro*.)<sup>36,38</sup>. O osso trabecular é mais suscetível a uma diminuição de estrogénios do que o cortical.<sup>6</sup>

A perda de androgénios no sexo masculino tem os mesmos efeitos adversos no esqueleto que a diminuição de estrogénios no feminino.<sup>36</sup> Por um lado, os androgénios são precursores obrigatórios na biossíntese de estrogénios; por outro, os recetores de androgénios são encontrados em osteócitos, osteoclastos e principalmente em osteoblastos, estimulando a proliferação e diferenciação, a síntese de proteínas da matriz extracelular e a mineralização; também têm um efeito anti-apoptótico nos osteoblastos e osteócitos.<sup>39</sup>

O efeito da progesterona é menos conhecido, foram encontrados recetores da mesma em culturas de osteoblastos e osteoclastos humanos;<sup>40</sup> quando administrada sozinha parece não ter efeitos na proliferação celular, no entanto, quando adicionada a estrogénios apresenta uma ação sinérgica, ativando recetores de estrogénios.<sup>41</sup>

A osteoporose em doentes com hiperprolactinémia não é restrita a doentes com hipogonadismo associado, sendo, no entanto, mais grave nestes casos.<sup>7</sup> Assim, a

hiperprolactinémia pode ter efeitos independentes das hormonas sexuais na remodelação óssea.<sup>7,19</sup>

### 2.1.2 Efeito direto da Prolactina no tecido ósseo

A hipótese de que a PRL tem um efeito direto no osso é suportada por diversos estudos.

Foi demonstrada a presença de recetores de PRL (RPRL) em osteoblastos<sup>42</sup> e condrócitos de ossos longos de ratinhos, tanto em zonas de reserva como de proliferação.<sup>43</sup> Já em osteoclastos estes parecem não existir.<sup>42</sup>

O papel do RPRL no metabolismo ósseo, tal como o mecanismo fisiológico subjacente, ainda não é conhecido.<sup>42</sup> No entanto, num estudo feito em ratinhos, em que é utilizada PRL exógena, há uma redução de cerca de 30% da fosfatase alcalina (marcador de formação óssea) e uma diminuição do nível sérico de osteocalcina, o que sugere uma diminuição da formação óssea.<sup>43</sup> Um outro estudo mostra que, após a administração de PRL exógena, há uma diminuição significativa no conteúdo de cálcio na tíbia e no esterno.<sup>44</sup>

Foi demonstrada a presença de RPRL em células osteoblastos-*like* (células de osteosarcoma humano, MG63 e Saos-2).<sup>6</sup> Estudos *in vitro* com osteoblastos humanos mostram que a PRL parece não afetar a sua apoptose, mas inibir a proliferação e a mineralização, o que poderá estar relacionado com uma produção insuficiente de matriz.<sup>7</sup> Estudos de imunofluorescência confirmaram que osteoblastos humanos fetais expressam mRNA<sup>7</sup> e proteínas RPRL.<sup>45</sup>

### 2.1.3 Outros mecanismos

Alguns estudos indicam que outros mecanismos podem interferir com a homeostase óssea, nomeadamente níveis elevados de péptido relacionado à PTH (PTHrP) foram encontrados no plasma de mulheres com prolactinoma<sup>46</sup> e reduzidos níveis plasmáticos de calcitonina em mulheres com hiperprolactinémia.<sup>35,47</sup> No entanto, estas alterações podem ser atribuídas aos estrogénios, como referido anteriormente.

É de realçar que a hiperprolactinémia funcional não determina um efeito tão danoso no metabolismo ósseo como a hiperprolactinémia causada por um prolactinoma.<sup>33</sup>

Para além de todas estas alterações, os doentes com hiperprolactinémia têm uma composição corporal alterada com aumento do tecido adiposo e redução de massa magra,

o que pode contribuir para o desenvolvimento e agravamento de osteopenia e osteoporose.

3

## 2.2 Diagnóstico e epidemiologia

A osteoporose, independentemente da causa, é diagnosticada com base na densitometria por dupla emissão de raios-X (DXA) do colo do fémur, da coluna vertebral ou do rádio distal.<sup>48</sup> Após a medição da densidade óssea absoluta obtém-se um *T-score* que representa o número de desvios-padrão acima ou abaixo da média da DMO de indivíduos saudáveis no pico de massa óssea; e um *Z-score* que representa o número de desvios-padrão acima ou abaixo da média da DMO de indivíduos da mesma idade. Com um T score acima de -1, define-se DMO normal, entre -1 e -2.5 massa óssea reduzida, abaixo de -2.5 osteoporose, T-score abaixo de -2.5 e pelo menos uma fratura de fragilidade define-se osteoporose grave ou estabelecida.<sup>34,49,50</sup> Um Z-score inferior ou igual a -2 é uma indicação para um estudo mais aprofundado. Este último é mais informativo para pessoas jovens<sup>51</sup> (tabela 2).

<b>T-score</b>	> -1	$\leq -1,00$ e $> -2,50$	$\leq -2,50$	$\leq -2.5$ e fratura
	normal	Massa óssea reduzida	osteoporose	Osteoporose estabelecida
<b>Z-score</b>	> -2		$\leq -2$	
	dentro do estimado para a faixa etária		abaixo do estimado para a faixa etária	

Tabela 2: Classificação da densidade mineral óssea, adaptado de *2007 ISCD official positions*<sup>52</sup>

As fraturas da anca, as distais do rádio e as vertebrais são as mais frequentemente associadas à osteoporose. Para a deteção de fraturas devem ser realizadas radiografias direcionadas ao local de suspeita.<sup>34</sup>

Em doentes com prolactinomas, a avaliação da DMO pode fornecer apenas alguma informação quanto ao risco de fratura, uma vez que estas podem ocorrer em doentes com osteopenia ou mesmo com uma DMO normal. Caso seja detetada uma redução da DMO deve ser realizada uma radiografia da coluna vertebral com análise morfométrica.<sup>53</sup>

Mulheres com prolactinomas têm uma redução de 17% na densidade óssea do osso cortical <sup>54</sup> e de 15-30% do trabecular <sup>55</sup>, e têm um risco aumentado de 2-4.5 de desenvolver fraturas osteoporóticas. <sup>56</sup> A duração da hiperprolactinémia parece ser o fator mais importante no desenvolvimento de fraturas vertebrais. <sup>19,53</sup>

Nos indivíduos do sexo masculino com prolactinomas, as fraturas vertebrais ocorrem em mais de um terço dos casos e estão relacionadas com a duração da doença e com a DMO. <sup>19</sup>

## 2.3 Tratamento

O tratamento da osteoporose é multidisciplinar, dele fazem parte alterações do estilo de vida (realizar mais exercício físico em carga sem ser excessivo, exposição solar, adequada ingestão de cálcio), e terapêutica farmacológica, <sup>34</sup> nomeadamente, suplementos de cálcio e vitamina D. <sup>34</sup>

Quando o risco fraturário é elevado ou há fraturas de fragilidade está indicado iniciar um anti-osteoporótico, nomeadamente bifosfonatos, ranelato de estrôncio ou teriparatide.

Os AD, utilizados para reverter a hiperprolactinemia, parecem ter efeito protetor no osso. Com a utilização de CAB assiste-se a uma diminuição de 75% da prevalência de fraturas vertebrais, independentemente do estado gonadal. <sup>53,57</sup> No entanto, a reversão da perda óssea induzida pela hiperprolactinémia é apenas parcial, especialmente quando a doença é de longa duração. <sup>19</sup>

## Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 42 anos, natural de Pernes e residente em Alcanena, empregada fabril. Teve menarca aos 13 anos, antecedentes pessoais de epilepsia (diagnosticada aos 21 anos) e depressão aos 26 anos, esta reverteu com antidepressivos que não sabe especificar.

Recorre aos serviços de saúde em 2000, na altura com 26 anos por dificuldade em engravidar. Ao exame objetivo apresenta fácies incharacterístico, glândula tiroideia não palpável, distribuição pilosa normal, peso 55,200 Kg e altura 1,59 m (IMC: 21.8), faz exames laboratoriais nos quais é detetada uma prolactinemia de aproximadamente 300 ng/mL (*sic*). Realiza tomografia computadorizada crânio-encefálica que se mostra inconclusiva.

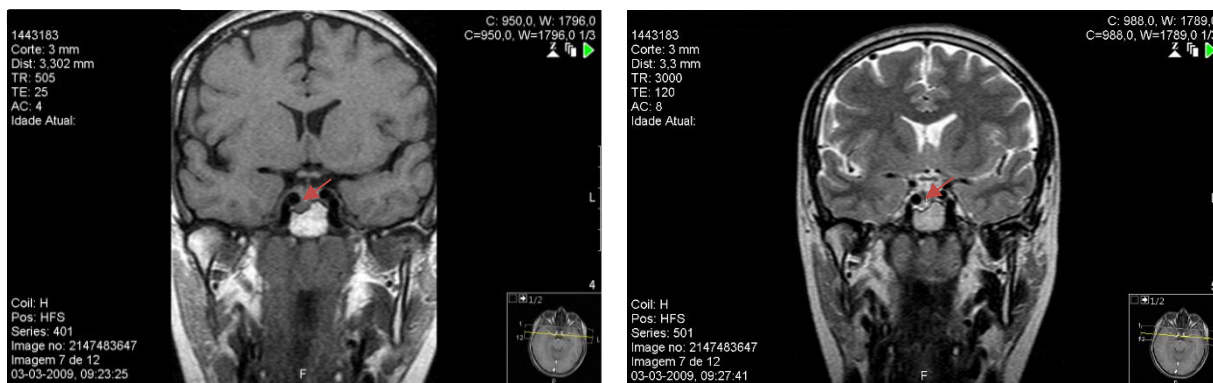
Em 2004 é referenciada à consulta de Endocrinologia, realiza RMN-CE que identifica: “na vertente lateral direita da hipófise, lesão com associada depressão focal do pavimento selar, que se estende ao longo do contorno ínfero-interno do segmento cavernoso da artéria carótida interna, envolvendo esta artéria quase circunferencialmente, estando no limite dos critérios imagiológicos de invasão do seio cavernoso. A lesão é discretamente hipointensa em T1”. Por manter hiperprolactinémia, inicia terapêutica com BRC com normalização dos valores de PRL.

Em 2006, após terapêutica injetável com citrato de clomifeno, engravida, tendo interrompido a BRC ao 5º mês de gravidez. O parto foi distócico (cesariana) às 38 semanas (abril de 2007) e amamentou até abril de 2008. Retomou a terapêutica com BRC.

Em julho de 2008 refere cefaleias frequentes na região frontal esquerda e na região occipital, pelo que é referenciada à consulta de neuro-oftalmologia; não apresenta nenhuma alteração. Refere também amenorreia e galactorreia bilateral espontânea.

Em março de 2009, realiza nova RMN-CE (figura 2A e 2B) – sobreponível à anterior - e, por ter náuseas e vômitos, a BRC é substituída por CAB.

Durante todo este período fez cinco ciclos de Medroxiprogesterona, sempre sem resultados.



Figuras 2A e 2B: RMN-CE realizada a 3 de março de 2009. (A) corte coronal ponderado em T1, seta: lesão hipointensa da hemi-hipófise direita com invasão do seio cavernoso que condiciona remodelação do pavimento da sela turca e com manutenção da permeabilidade da carótida interna. (B) corte coronal ponderado em T2: lesão hiperintensa da hemi-hipófise direita.

Em fevereiro de 2011 faz densitometria óssea que revela: T-score, na coluna, -3.3 e -2.4 no fêmur, osteoporose no osso predominantemente trabecular e com osteogenia acentuada no osso predominantemente cortical. Quando questionada, refere fraca ingestão de produtos lácteos. Inicia etinilestradiol 0,02 mg + gestodeno 0,075 mg e ácido alendrónico, cessa a terapêutica com CAB. Esta é reiniciada em novembro de 2011.

Em maio de 2013, por depressão, inicia terapêutica com Mexazolam, Sertralina, Mirtazapina, Tegréto.

Em dezembro de 2013 inicia uma associação de vitamina D e cálcio, posteriormente alterada por queixas gástricas (decalcit<sup>®</sup>, ideos<sup>®</sup>, calcimed<sup>®</sup>).

Em outubro de 2015 faz fratura de *colles* direita. É referenciada à consulta de osteoporose fraturária e medicina física e reabilitação.

Em março de 2016 repete DXA que revela: T-score e Z-score de -3.2 (rádio), T-score -2.8 e Z-score -2.3 (coluna lombar) e T-score -2.5 e Z-score -1.9 (colo do fêmur) (ver anexo). Inicia ácido zoledrónico anual (aclasta<sup>®</sup>).

Em setembro de 2016, 42 anos, medicada com CAB, bifosfonato, uma associação de vitamina D e cálcio e terapêutica hormonal, mantém galactorreia espontânea, apresenta normalização de PRL (gráfico 1) e mantém vigilância na consulta de Osteoporose fraturária.

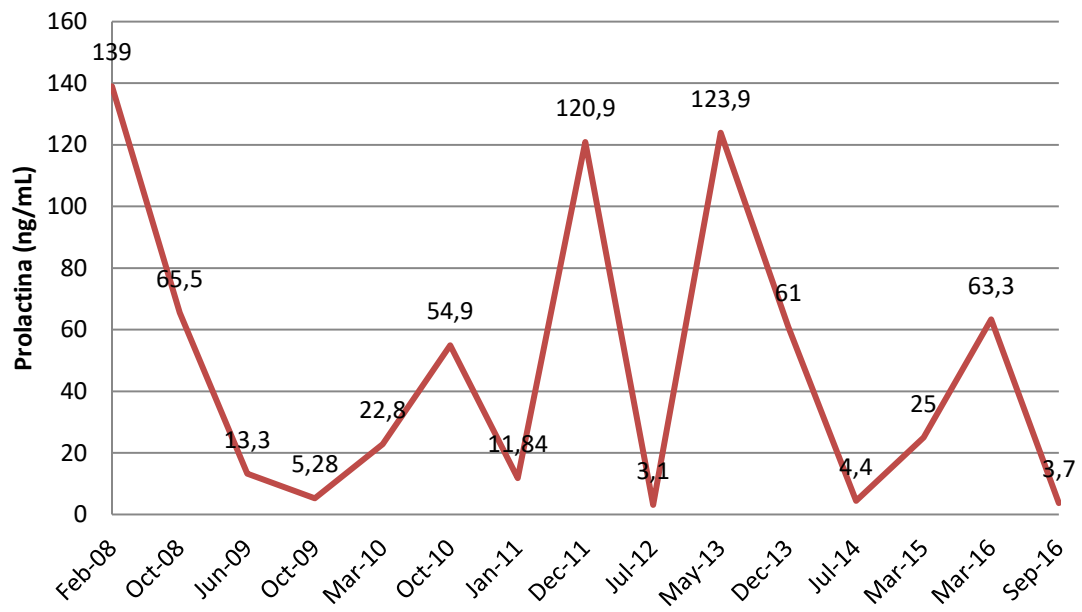


Gráfico 1: Variação da prolactinemia

Tabela 3: Análises efetuadas

## Discussão

O caso clínico explorado aborda a situação de uma doente com hiperprolactinémia causada por um microprolactinoma diagnosticado aos 30 anos. Este é o cenário mais frequente, como referido na secção 1.1, os prolactinomas são principalmente diagnosticados em mulheres entre os 20 e os 40 anos<sup>2,3</sup>, sendo que os microprolactinomas correspondem a cerca de 60% dos casos.<sup>2,17</sup>

De acordo com a literatura, foi feita anamnese, exame objetivo e exames laboratoriais.

A doente apresentava galactorreia, amenorreia secundária e infertilidade, sintomas típicos de uma hiperprolactinémia com hipogonadismo associado. Apresentava também queixas (cefaleias) que poderiam ser atribuídas a efeito de massa, mas estes ao serem analisadas pela neuroftalmologia, não foram atribuídas ao mesmo, o que não é de estranhar visto tratar-se de um microprolactinoma

Foi excluído hipotireoidismo (TSH, fT3 e fT4 normais), insuficiência adrenal primária (cortisol, ACTH e 17- $\alpha$ -OHP normais), insuficiência hepática (ALT, AST, fosfatase alcalina e GGT normais), insuficiência renal (creatinina normal), hiperparatiroidismo primário pela hipótese de se tratar de MEN-1 ( $\text{Ca}^{2+}$  e PTH). Uma vez que não é conhecida a medicação que a doente fez para a depressão, uma eventual contribuição da mesma para a elevação da PRL não pode ser excluída. Como todas as causas fisiológicas tinham sido excluídas avançou-se para a realização de RMN-CE. Esta evidenciou um microprolactinoma e a doente foi medicada com AD. Uma vez que a doente pretendia engravidar, iniciar terapêutica com BRC foi o mais correto.<sup>24,27</sup> No entanto, uma vez que a doente apresentava efeitos adversos com a BCR, não se percebe porque esta não foi substituída mais cedo pela CAB, possivelmente por motivos económicos.

Neste caso, visto tratar-se de uma doente com microprolactinoma que necessitará de terapêutica toda a vida que apresentou intolerância a BRC, caso apresentasse também intolerância a CAB, poderia ser considerada cirurgia, caso a doente o desejasse.

A PRL teve muitas variações ao longo do tempo (gráfico 1), com aumentos por redução da dose ou suspensão do AD e reduções quando era reiniciada ou aumentada a dose. Em maio de 2013 ocorreu um pico de PRL (gráfico 1), que pode ter sido causado

pela cessação do AD ou ainda por fármacos que a doente fazia, nomeadamente Sertralina e Tegretol.

Esta doente tinha vários fatores de risco para osteoporose, a hiperprolactinémia por prolactinoma (parece afetar mais o tecido ósseo do que a hiperprolactinémia de causa funcional<sup>33</sup>), realização de vários ciclos de Medroxiprogesterona (uso a longo-termo de Medroxiprogesterona está associado a uma redução da densidade óssea, esta perda pode ser reversível<sup>50</sup>), fraca ingestão de produtos lácteos e presença de hipogonadismo (envolvimento ósseo mais severo<sup>7</sup>). Assim, a realização da DXA era de facto indicada. Esta revelou um *Z-score* de -2.4 e um *T-score* de -3.3 que é diagnóstico de osteoporose, após a fratura de *Colles* (uma das mais frequentes neste contexto), passa a ser classificada como osteoporose estabelecida. Para além da DXA deveria ter sido feito um melhor e mais precoce controlo dos níveis de vitamina D, tal como perceber, através de inquéritos, e corrigir o aporte de cálcio da doente. Desta forma poder-se-ia ter evitado o desenvolvimento de osteoporose e da fratura.

Visto tratar-se de uma osteoporose secundária a hiperprolactinémia numa doente com hipogonadismo é importante tratar a causa com AD e terapia hormonal<sup>58</sup>, bem como tratar a osteoporose estabelecida com bifosfonatos e com suplementos cálcio e vitamina D<sup>34</sup>.

## Conclusão

Este caso ilustra bem as consequências que a hiperprolactinémia pode ter, nomeadamente certos sintomas que afetam a qualidade de vida dos doentes como a galactorreia, problemas como infertilidade, situações para as quais os clínicos estão atentos, mas também o desenvolvimento de osteoporose secundária e fratura, que por vezes passam despercebidos.

A deteção precoce deste distúrbio hormonal como causa de osteoporose secundária é de grande importância<sup>33</sup>, assim como um controlo dos níveis de vitamina D, do aporte de cálcio e correção dos mesmos, para a possível prevenção de fraturas.

Devem ainda ser realizados mais estudos que permitam perceber exatamente qual o efeito da PRL no tecido ósseo. Desta forma poder-se-iam encontrar novos alvos terapêuticos e fármacos para a prevenção e tratamento de osteoporose secundária à hiperprolactinémia.

## Tabelas e Figuras

-Tabela 1: Manifestações clínicas de hiperprolactinémia. Adaptada de *Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges*.

-Figura 1: Algoritmo terapêutico de prolactinomas, adaptado de *Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinémia en representación del grupo de trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN*.

-Tabela 2: Classificação da densidade mineral óssea, adaptado de *2007 ISCD official positions – adult* -Figura 2A: RMN-CE realizada a 3 de março de 2009, corte coronal ponderado em T1.

-Figura 2B: RMN-CE realizada a 3 de março de 2009, corte coronal ponderado em T2

-Gráfico 1: Variação da prolactinemia

-Tabela 3: Análises efetuadas

## Agradecimentos

Um especial agradecimento à Dra. Ana Paula Barbosa pelo apoio prestado como orientadora deste trabalho, pelas sugestões e pela disponibilidade constante em esclarecer todas as minhas dúvidas.

Agradeço à Prof.<sup>a</sup> Doutora Lia Neto pela ajuda na interpretação dos exames de imagem presentes neste trabalho

Agradeço também ao Dr. Sampaio Matias do Laboratório de Química Clínica do Hospital de Santa Maria por ceder os valores de referência utilizados no hospital.

## Referências Bibliográficas

1. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin - Not only lactotrophin a “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(5):435-443.
2. Romijn JA. *Hyperprolactinemia and Prolactinoma*. Vol 124. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014.
3. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):506-510.
4. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2008;11(2):141-146.
5. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, E M. Prolactin : Structure , Function , and Regulation of Secretion. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1523-1631.
6. Bataille-Simoneau N, Gerland K, Chappard D, Basle MF, Mercier L. Expression of prolactin receptors in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;229(1):323-328.
7. Seriwatanachai D, Krishnamra N, Van Leeuwen JPTM. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: Inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem*. 2009;107(4):677-685.
8. Marshall JC, Dalkin a C, Haisenleder DJ, Griffin ML, Kelch RP. GnRH pulses--the regulators of human reproduction. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1993;104:31-46.
9. Bouilly J, Sonigo C, Auffret J, Gibori G, Binart N. Prolactin signaling mechanisms in ovary. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;356(1-2):80-87.
10. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*. 1998;19(3):225-268.
11. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009;54(1):98-105.
12. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci*. 2015;22(10):1562-1567.

13. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman a R, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-288.
14. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(9):391-393.
15. Dandinoğlu T, Akarsu S, Tekin L, Arbal S, Dinçer Ü. A 22-Year-Old Man With Severe Osteoporosis Due to Prolactinoma. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(6):341-343.
16. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-382.
17. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):71-78.
18. Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: The challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):213-227.
19. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, et al. Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine.* 2011;39(3):288-293.
20. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: A lifetime approach. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(3):334-342.
21. Rabinovich IH, Gómez RC, Mouriz MG, Ollero García-Agulló D. ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia en representación del grupo de trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):308-319.
22. Prabhakar VKB, Davis JRE. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(2):341-353.
23. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol.* 2014;117(3):421-428.
24. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *J Clin Neurosci.* 2015;22(10):1568-1574.
25. Oh MC, Aghi MK. Dopamine agonist-resistant prolactinomas. *J Neurosurg.* 2011;114(May):1-11.
26. Ogilvie CM, Milsom SR. Dopamine agonists in the treatment of prolactinoma: Are they still first choice? *Intern Med J.* 2011;41(2):156-161.
27. Laway B a, Mir S a. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis

- and management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(6):996-1004.
28. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary.* 2011;14(3):222-230.
  29. Hofstetter CP, Mannaa RH, Mubita L, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus.* 2010;29(4):E6.
  30. Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T, Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1621-1625.
  31. Oh MC, Kunwar S, Blevins L, Aghi MK. Medical Versus Surgical Management of Prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2012;23(4):669-678.
  32. Olsen LJS, Irizarry LR, Chao ST, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary.* 2012;15(2):135-145.
  33. Zadrozna-Sliwka B, Bolanowski M, Kaluzny M, Syrycka J. Bone mineral density and bone turnover in hyperprolactinaemia of various origins. *Endokrynol Pol.* 2007;58(2):116-122.
  34. McQuillian C. Understanding osteoporosis. *Pract Nurse.* 2007;34(6):21-23.
  35. Vartej P, Poiana C, Vartej I. Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15(1):43-47.
  36. Balasch J. Sex steroids and bone: Current perspectives. *Hum Reprod Update.* 2003;9(3):207-222.
  37. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science (80- ).* 1988;241(4861):84-86.
  38. Riggs B, Khosia S, Melton L. Sex steroids and the conservation of the adult skeleton. *Endocrinol Rev.* 2002;23(3):279-302.
  39. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril.* 2002;77(4):S34-S41.
  40. Wei LL, Leach MW, Miner RS, Demers LM. Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;195(2):525-532.
  41. Jordan VC, Jeng M.H, Catherino WH, et al. The estrogenic activity of synthetic progestins used in oral contraceptives. *Cancer supplement.* (71) 1993; 820-822.
  42. Clement-Lacroix P, Ormandy C, Lepescheux L, et al. Osteoblasts are a new

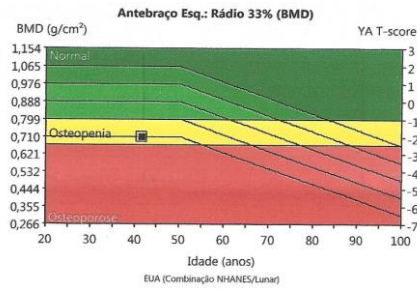
- target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology*. 1999;140(1):96-105.
43. Coss D, Yang L, Kuo CB, et al. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat. 2012:1216-1225.
  44. Lotinun S, Limlomwongse L, Sirikulchayanonta V, Krishnamra N. Bone calcium turnover, formation, and resorption in bromocriptine- and prolactin-treated lactating rats. *Endocrine*. 2003;20(1-2):163-170.
  45. Seriwatanachai D, Charoenphandhu N, Suthiphongchai T, Krishnamra N. Prolactin decreases the expression ratio of receptor activator of nuclear factor B ligand/osteoprotegerin in human fetal osteoblast cells. *Cell Biol Int*. 2008;32(9):1126-1135.
  46. Stiegler C, Leb G, Kleinert R, et al. Plasma Levels of Parathyroid Hormone-Related Peptide Are Elevated in Hyperprolactinemia and Correlated to Bone Density Status. 1995;L(5).
  47. Isberg B; Torring, O; Sjobreg, HE et al. Plasma calcitonin, IGF-1 levels and vertebral bone mineral density in hyperprolactinemic women during bromocriptine treatment. *Acta endocrinologica*. 1993; 423-427.
  48. WHO scientific group on the assessment of Osteoporosis at primary health. (May 2004):5-7.
  49. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):118-123.
  50. Gourlay ML, Brown SA. Clinical Considerations in Premenopausal Osteoporosis. *JAMA Internal Medicine* 2004;164:603-614.
  51. Raisz LG. Screening for Osteoporosis. 2005:164-171.
  52. Society I, Densitometry FORC. Official positions. 2007.
  53. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011;14(4):299-306.
  54. Klibanski A; Neer RM; Beitins IZ, at al. Decreased bone density in Hyperprolactinemic women. *The New England Journal of Medicine*. 1980: 1511-1514.
  55. Koppelman MCS, Kurtz DW, Morrish KA, et al. Vertebral body bone mineral

- content in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59(6):1050-1053.
56. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest.* 1988;81(6):1804-1809.
57. D'Sylva C, Khan T, Van Uum S, Fraser LA. Osteoporotic fractures in patients with untreated hyperprolactinemia vs. those taking dopamine agonists: A systematic review and meta-analysis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(8):745-749.
58. Grafe IA, Da Fonseca K, Hillmeier J, et al. Reduction of pain and fracture incidence after kyphoplasty: 1-Year outcomes of a prospective controlled trial of patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):2005-2012.

# Anexos

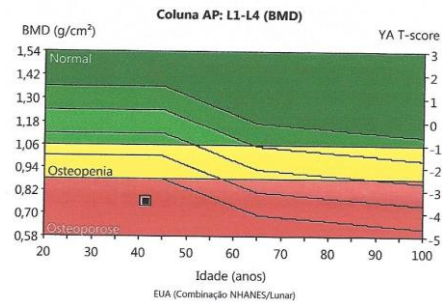
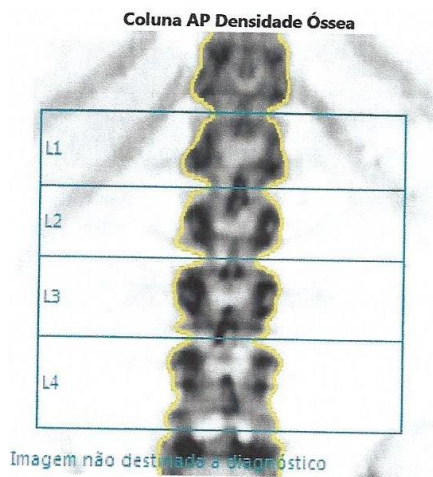
DXA – 22/03/2016:

Antebraço:



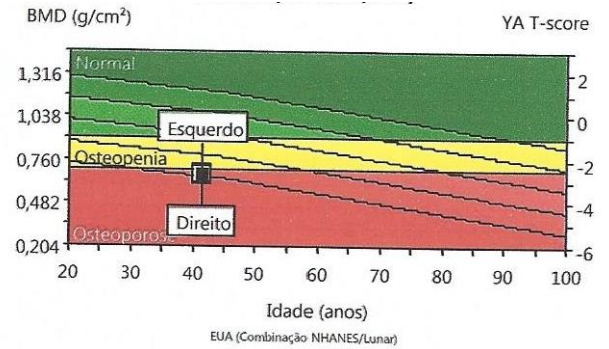
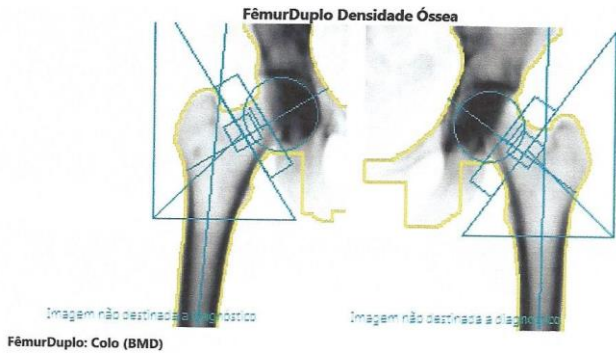
Densitometria: EUA (Combinação NHANES/Lunar)			
Região	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Jovem Adulto T-score	Corr. Etária Z-score
Rádio UD	0,265	-4,5	-4,5
Cúbito UD	0,209	-	-
Rádio 33%	0,708	-2,0	-2,0
Cúbito 33%	0,654	-	-
Ambos UD	0,246	-	-
Ambos 33%	0,681	-	-
Rádio Total	0,490	-3,2	-3,2
Cúbito Total	0,453	-	-
Ambos Total	0,474	-	-

Coluna Vertebral:



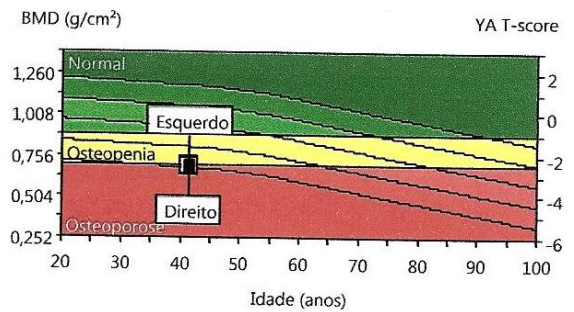
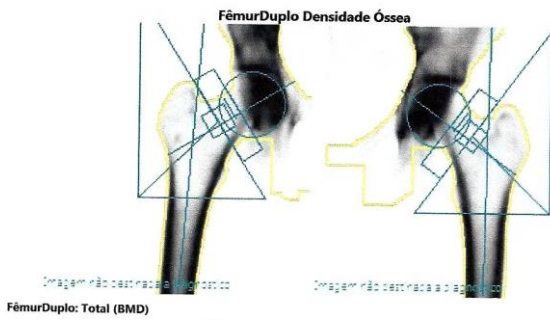
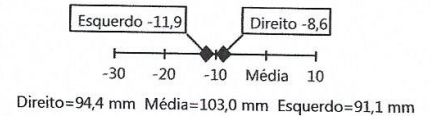
Densitometria: EUA (Combinação NHANES/Lunar)			
Região	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Jovem Adulto T-score	Corr. Etária Z-score
L1	0,669	-3,8	-3,3
L2	0,765	-3,6	-3,1
L3	0,861	-2,8	-2,3
L4	0,735	-3,9	-3,4
L1-L4	0,760	-3,5	-3,0
L2-L4	0,784	-3,5	-3,0

# Fêmur:



Densitometria: EUA (Combinação NHANES/Lunar)			
Região	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Jovem Adulto T-score	Corr. Etária Z-score
Colo Esq.	0,671	-2,6	-1,9
Colo Dir.	0,661	-2,7	-1,9
Colo médias	0,666	-2,7	-1,9
Colo Dif.	0,010	0,1	0,1
Total Esq.	0,697	-2,5	-1,9
Total Dir.	0,682	-2,6	-2,0
Total médias	0,690	-2,5	-1,9
Total Dif.	0,016	0,1	0,1

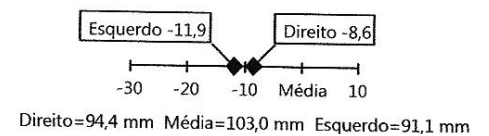
Comparação do Comprimento do Eixo do Quadril (mm)



EUA (Combinação NHANES/Lunar)

Densitometria: EUA (Combinação NHANES/Lunar)			
Região	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	Jovem Adulto T-score	Corr. Etária Z-score
Colo Esq.	0,671	-2,6	-1,9
Colo Dir.	0,661	-2,7	-1,9
Colo médias	0,666	-2,7	-1,9
Colo Dif.	0,010	0,1	0,1
Total Esq.	0,697	-2,5	-1,9
Total Dir.	0,682	-2,6	-2,0
Total médias	0,690	-2,5	-1,9
Total Dif.	0,016	0,1	0,1

Comparação do Comprimento do Eixo do Quadril (mm)



## Valores de referência do Laboratório de Química Clínica do Hospital de Santa Maria (sexo feminino):

-Prolactina: <25 ng/mL	34 anos até 44 anos: 60,9 – 337
-Glicemia: 76-110 mg/dL	44 anos até 54 anos: 35,4 -256
-IGF1:	- $\Delta$ -4 androstenediona: 0,3 - 3,7 ng/mL
31 anos - 35 anos: 115 -307	-hGH: < 8 ng/mL
36 anos - 40 anos: 109 – 284	-SHBG: 32 - 128 nmol/L
41 anos - 45 anos: 101 – 267	-bHCG: <5 mIU/ml,
46 anos - 50 anos: 94 - 252	-ACTH: 7.2-63,3 pg/ml
-Colesterol: <190 mg/dL	-Cortisol:
-HDL: >39 mg/dL	6.2 - 18,0 $\mu$ g/dL (6-10 a.m.)
-LDL: <110 mg/dL	2.7 – 10.4 $\mu$ g/dL (4-8 p.m.)
-Triglicéridos: <150 mg/dL	-Cortisol urinário: 20,9 – 292,3 $\mu$ g/24h
-Creatinina: 0.5-1.1 mg/dL	-Na <sup>+</sup> : 136-145 mEq/L
-TSH: 0,30 - 4,20 $\mu$ U/mL	-K <sup>+</sup> : 3.5-5.1 mEq/L
-fT3: 2.0-4.4 ng/dL	-Ca <sup>+</sup> : 8.6-10.2 mg/dL
-fT4: 0,93-1,57 ng/dL	-P <sup>+</sup> : 2.4-5.1 mg/dL
-Calcitonina: 0 - 9.8 pg/mL	-Mg <sup>+</sup> : 1.3-2.7 mEq/L
-PTH: 14-72 pg/mL	-AST: <31 U/L
-Testosterona Total: 5-48 ng/dL	-ALT: <31 U/L
-Testosterona Livre:	-GGT: <38 U/L
20 - 39 anos: ND – 3.09 pg/mL	-Vitamina D: $\geq$ 30 ng/mL
40 - 59 anos: ND - 2,60 pg/mL	
-FSH	-17- $\alpha$ -OHP
fase folicular: 3,5 – 12.5 U/L	fase folicular 0 ,10 – 0,80 ng/mL
ovulação: 4.7 – 21.5 U/L	fase lútea: 0,27 – 2,90 ng/mL
fase lútea: 1.7-77 U/L	
-LH:	
fase folicular 2,4 – 12.6 U/L	
ovulação 14 – 96 U/L	
fase lútea: 1,0 – 11,4 U/L	

	02/08	10/08	06/09	10/09	03/10	10/10	01/11	07/11	12/11	07/12	05/13	12/13	07/14	03/15	03/16	11/16
PRL (0')	139	65.5	13.3	5.28	22.8	54.9	11.84	2.47	120.9	3.1	123.9	61	4.4	25	63.3	3.7
PRL (30')				5.2			11.8									
glicemia	84.7	84	90						93							
IGf1		118	98.3	157						76.4	105					
colesterol	217	224							201							
HDL		48							65							
LDL		152							152							
Triglicéridos	110	121							129							
creatinina	0.54	0.6							0.8							
TSH	1.83	1.73	1.55					2.23		4.6						
ft3		3.17	3.38													
ft4		1.10	0.99					1.0								
calcitonina		< 2.0														
PTH		25.3											32			
FSH		3.58	5.53			5.21	7.41	0.25								
LH		3.22	11.19			7.87	14.1	<0.1								
Progesterona								0.12								
Testosterona		<20														
Testosterona livre		0.62														
17- $\alpha$ -OHP		0.56														
DHEA		73.9														
$\Delta$ 4 androstenediona		1.34														
hGH		0.09	4.0	0.10												
SHBG		50.9														
bHCG		<1.0				<2.0		<0.1								
ACTH		11.8	6.1													
Cortisol		10.8	10.1													
Cortisol urinário		140														
Na <sup>+</sup>		141														
K <sup>+</sup>		4.4														
Ca <sup>2+</sup>		9.2											9.2	9.5		9.4
P <sup>+</sup>		3.4														3.7
Mg <sup>2+</sup>		2.2														
AST		16			13			11.9	12							
ALT		24			29			7.59	10							
GGT					26			32.79	41							
Vitamina D												19	15	19.5		22.5

Tabela 3: Análises efetuadas