

Prolactinoma en la adolescencia, un tumor frecuente. Experiencia de un servicio de endocrinología pediátrica

Dres. Ana Carolina Arias Cáu*, Guillermo Alonso* y Titania Pasqualini*

Resumen

Los prolactinomas son los adenomas funcionantes hipofisarios más frecuentes; constituyen el 50% de las causas de hiperprolactinemias. Se presentan 6 mujeres adolescentes con prolactinoma que consultaron en su mayoría por oligoamenorrea. La resonancia magnética mostró microadenomas en 3 pacientes y macroadenomas en las otras 3 pacientes. Los niveles de prolactina guardaron relación con el tamaño del tumor. La evolución con tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos fue muy buena. Se consideran los diagnósticos diferenciales de hiperprolactinemia.

Palabras clave: prolactinoma, hiperprolactinemia, prolactinoma peripuberal.

Summary

Prolactinomas are the most common of the hormone-secreting pituitary tumors, being the etiology of 50% of the cases of hyperprolactinemia. Six female adolescents with prolactinoma presented with oligoamenorhea. Magnetic resonance images showed microadenomas in 3 patients and macroadenomas in the other 3 patients. Basal prolactin level correlated with tumor size. Evolution with medical therapy, dopamine agonists, was excellent. In addition, other conditions that may cause hyperprolactinemia are considered.

Key words: prolactinoma, hyperprolactinemia, peripubertal prolactinomas.

Describimos la forma de presentación y evolución de seis pacientes del sexo femenino con hiperprolactinemia causada por adenoma hipofisario.

Descripción de las pacientes

En la *Tabla 1* se citan los síntomas iniciales y presentación clínica de 6 pacientes de sexo femenino entre 12,7 y 17,7 años con prolactinoma. El motivo más frecuente de consulta fue la oligoamenorrea. La paciente 2 consultó a los 15,5 años de edad por retraso puberal con amenorrea primaria y sin caracteres sexuales secundarios.

Ninguna paciente tuvo alteraciones en el campo visual y en la resonancia magnética (RM), 3 tenían microadenomas y 3, macroadenomas. El dosaje de prolactina (RIA, rango normal 5-20 ng/ml) fue muy variable, hallándose por debajo de 60 ng/ml en las pacientes con microadenoma y por encima de 100 ng/ml en las que presentaban macroadenoma hipofisario.

Para el tratamiento se utilizaron agonistas dopaminérgicos. Se utilizó la bromocriptina, 1,25-15 mg/día, en las 3 pacientes que consultaron antes de 1998 (pacientes 1, 2, 6) y en la actualidad todas se hallan tratadas con cabergolina, 0,25-1 mg/semana, con un seguimiento entre 0,2 y 5,4 años (mediana 1,8 años) (*Tabla 2*).

En una paciente tratada con bromocriptina a 15 mg/día durante 3,4 años el cumplimiento fue malo (paciente 6). En las 5 restantes se logró normalizar la prolactina en 1 a 4 meses. En 4 pacientes se logró la pronta normalización de los ciclos menstruales, entre 1 y 3 meses de iniciado el tratamiento; las excepciones fueron las pacientes 6, con mal cumplimiento y 2, quien requirió medicación sustitutiva para iniciar sus ciclos a los 3

INTRODUCCIÓN

El prolactinoma es el adenoma hipofisario, funcionante más común en los niños mayores de 12 años y es más frecuente en mujeres.^{1,2} Se presenta con oligoamenorrea en mujeres y ginecomastia e hipogonadismo en los varones.¹⁻³ El 85% son microadenomas (menos de 10 mm de diámetro máximo) que crecen lentamente. Se cree que es secundario a una proliferación clonal de una célula lactotrofa mutada.⁴ Es el único adenoma hipofisario que puede manejarse satisfactoriamente con tratamiento médico a largo plazo. Constituye la causa más grave de hiperprolactinemia.²

* Sección de Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. T. Pasqualini
Gascón 1181, Ciudad de Buenos Aires
tpasqualini@intramed.net.ar

años de tratamiento (Tabla 2).

Entre las pacientes con microadenoma, 1 presentó normalización de la RM 2,5 años después de iniciado el tratamiento (paciente 1). La paciente 6, que comenzó el tratamiento con un microadenoma de 0,7 cm de diámetro, presentó imagen compatible con sangrado intratumoral 1,5 años después de iniciado el tratamiento, con igual diámetro del adenoma que al inicio del mismo. Posteriormente interrumpió el tratamiento durante 6 meses, notándose aumento de prolactina y del tamaño del tumor a 1 cm en la RM; con el reinicio de la medicación el tamaño tumoral permanece estable hasta la actualidad.

Dos pacientes con macroadenoma (pacientes 2 y 4) presentaron reducción del

tamaño tumoral a partir de los 4 y 8 meses de iniciado el tratamiento, respectivamente (Fotografías 1 y 2). La paciente 5 no presentó reducción del tamaño tumoral 1,5 años después del inicio del tratamiento (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La elevación del nivel de prolactina es secundaria a alteraciones en los mecanismos de control neuroendocrino que regulan su secreción. El hipotálamo ejerce un control inhibitorio tónico sobre la secreción de prolactina a través de la dopamina y otros factores inhibitorios (PIF). La prolactina, a su vez, es estimulada por el factor liberador de tirotrófina (TRH) y por el péptido intestinal vasoactivo (VIP). Está también bajo la influencia de hormonas

Tabla 1. Características de las 6 pacientes con prolactinoma.

Paciente	Edad (años)	Ciclos	Cefalea	Retraso puberal	PRL (ng/ml)	1° RM (adenoma en cm)
1	12,72	oligomenorrea	No	No	32,1	<1 cm
2	15,5	No	Sí	Sí	1.336	1,8 cm
3	16,72	regulares	Sí	No	48,7	0,8 cm
4	17,72	amenorrea	Sí	No	320	1,5 cm
5	16,88	amenorrea	No	No	126,3	1,49 cm
6	15,24	irregulares	Sí	No	59,8	0,7 cm

PRL: prolactina; RM: resonancia magnética.

Tabla 2. Evolución de nuestras 6 pacientes con prolactinoma.

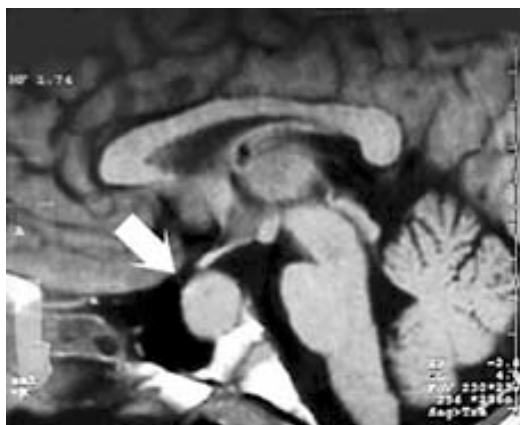
Paciente	Tratamiento Tipo de medicamento	Seguimiento (años)	Normalización de PRL (meses)	Recomienzo de ciclos (meses)	RM
1	BC-CBG	4 9/12	1	2	Normal a 2,5 años
2	BC-CBG	5 5/12	2	36 meses bajo medicación	Reducción a 1,3 años y 5 años
3	CBG	0,2	2	Siempre regular	—
4	CBG	1 10/12	4	1	Reducción a 0,7 años
5	CBG	1 9/12	3	2	Estable
6	BC-CBG	5 3/12	17	15	Sangrado a 1,5 años y crecimiento al suspender el tratamiento

BC: bromocriptina; CBG: cabergolina; PRL: prolactina; RM: resonancia magnética.

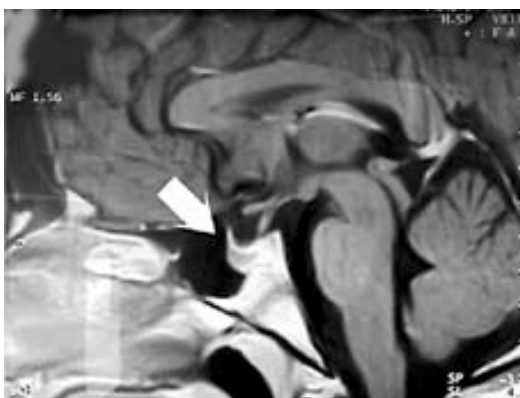
periféricas, como los estrógenos, que estimulan su secreción y los corticoides, que la disminuyen. La succión es el estímulo fisiológico más poderoso.⁴

Para determinar los niveles de prolactina la muestra se debe obtener en reposo, a las 8 horas, en la fase folicular del ciclo. Además, debe confirmarse con por lo menos dos muestras de suero. Existen diversas causas de hiperprolactinemia: la medicamentosa por fármacos que actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos o que facilitan los mecanismos de estimulación; la asociada a otras enfermedades (Tabla 3) como el hipotiroidismo primario, con el con-

FOTOGRAFÍA 1



FOTOGRAFÍA 2



Una paciente (paciente 2) consultó a los 15,5 años por amenorrea primaria sin caracteres sexuales secundarios y cefalea. En la radiografía de cráneo mostró silla turca grande con doble contorno del piso. El nivel de prolactina basal fue muy elevado, de 1.336 ng/ml (VN: <20 ng/ml) y en la RM presentó un macroadenoma de 1,8 cm de diámetro (Fotografía 1). Cinco años después se observó disminución del tamaño del adenoma (Fotografía 2).

siguiente aumento de TRH y secundaria-mente, de la prolactina; las lesiones del hipotálamo con compresión del tallo pituitario, causando una interrupción de la acción tónica de la dopamina. En estos casos, la elevación de prolactina es leve o moderada, con niveles casi siempre menores a 150 ng/ml.⁴

Cuando hay hiperprolactinemia sin causa aparente, ésta puede deberse a pequeños prolactinomas, que no sean detectados por las técnicas radiológicas convencionales o a una disfunción regulatoria hipotalámica. El 50% de las hiperprolactinemias se deben a prolactinomas hipofisarios.^{4,5}

El seguimiento prolongado ha mostrado que en un tercio de los pacientes los niveles de prolactina vuelven a la normalidad; en el 45% de los restantes permanecen estables.⁴

En nuestras pacientes, los motivos de consulta fueron la amenorrea primaria con re-

TABLA 3. Causas de hiperprolactinemia.

Medicamentos:

- Estrógenos
- Fenotiazinas: clorpromacina, sulpirida, risperidona
- Bloqueantes H₂: cimetidina, ranitidina
- Antagonistas dopaminérgicos: metoclopramida
- Haloperidol
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).
- Antidepresivos tricíclicos
- Inhibidores de la recaptación de aminas: reserpina, cocaína, fluoxetina
- Metil-dopa
- Verapamilo

Enfermedades asociadas:

- Prolactinoma
- Hipotiroidismo primario
- Lesiones del hipotálamo y el tallo pituitario
- Silla turca vacía
- Síndrome del ovario poliquístico
- Insuficiencia renal crónica
- Alcoholismo
- Cirrosis
- Insuficiencia suprarrenal
- Lesiones de la pared torácica y de la médula cervical

trazo puberal en una paciente, amenorrea secundaria u oligomenorrea en otras tres. Una sola presentó galactorrea. Cuatro de las seis presentaron cefaleas, ninguna con alteraciones del campo visual. Fideleff y col.⁶ estudiaron 40 pacientes peripuberales con prolactinomas, 29 mujeres y 11 varones. En las mujeres, la edad media de diagnóstico fue 16,8 años, siendo la causa más frecuente de consulta la alteración del eje gonadal: retraso puberal 48%, amenorrea secundaria 45%, amenorrea primaria 14%. En este sentido, la elevación de prolactina lleva a la inhibición del factor liberador de gonadotropinas (LHRH), con disminución de estas últimas y, por lo tanto, oligomenorrea e infertilidad secundaria en el adulto. La galactorrea se observó en 34% de las pacientes y en una sola de las nuestras. La presentación con cefaleas y alteraciones del campo visual predominan en los varones, quienes tienen mayor incidencia de macroprolactinomas, hecho que se relacionó con el diagnóstico más tardío comparado con las mujeres o con un diferente comportamiento biológico de los tumores de acuerdo con el sexo.⁶

El diagnóstico bioquímico de prolactinoma se realiza mediante la medición de prolactina. En general, se ha dicho que niveles de prolactina mayores de 100 ng/ml son indicativos de lesiones orgánicas.⁵ Sin embargo, nosotros hallamos que los niveles de prolactina fueron menores de 60 ng/ml en las 3 pacientes con microadenomas hipofisarios, mientras que en las que presentaban macroadenomas, los niveles de prolactina fueron mayores de 100 ng/ml. Raramente niveles elevados de prolactina pueden relacionarse con moléculas biológicamente inactivas (macroprolactinemia).

El diagnóstico por imágenes se realiza mediante la resonancia magnética con contraste y sin él. Este estudio está indicado en pacientes con niveles elevados de prolactina, con síntomas clínicos, en los que se descartaron otras etiologías (*Tabla 3*), en primer lugar, causas medicamentosas e hipotiroidismo primario. También, pueden detectarse falsas imágenes por presencia de quistes o infartos que pueden confundirse con un adenoma prolactínico.⁴ El hallazgo incidental en una RM es del 10% en la población general.⁷

Las indicaciones de tratamiento son el

crecimiento del adenoma, los ciclos menstruales anormales (oligomenorrea, amenorrea, sangrado uterino disfuncional) y la infertilidad anovulatoria.⁸ Aunque se ha descrito que en los microadenomas no tratados el agrandamiento del tumor ocurre sólo en 7-15% de los casos,⁴ debido a que los macroadenomas comienzan como microadenomas, la evolución debe ser seguida cuidadosamente.

El tratamiento de elección es farmacológico y específicamente los agonistas dopaminérgicos.^{4,9} En la actualidad, todas nuestras pacientes se hallan tratadas con cabergolina, que presenta la ventaja que puede administrarse una o dos veces por semana debido a su vida media prolongada y su mayor potencia, con menores efectos adversos.^{4,8} Este tipo de tratamiento logra disminuir los niveles de prolactina y el tamaño tumoral y además, corrige las anomalías del ciclo menstrual, con recuperación de la ovulación.^{4,8} En este sentido, nuestras pacientes mostraron normalización de los niveles de prolactina y recuperación de los ciclos menstruales muy temprano durante el seguimiento. Solo requirió tratamiento hormonal sustitutivo la paciente que consultó por retraso puberal y amenorrea primaria. Se describe que el tratamiento médico logra una reducción del tamaño tumoral en un 82% de los macroadenomas⁹ y en este sentido, la paciente 5 no presentó reducción del tamaño tumoral 1,5 años después del inicio del tratamiento. La interrupción de los agonistas dopaminérgicos puede ocasionar aumento de los niveles de prolactina y del tamaño tumoral, como ocurrió en la paciente 6. En los microadenomas, la posibilidad de desaparición del tumor es mayor y, en este sentido, una de nuestras pacientes presentó normalización de la RM 2,5 años después de iniciado el tratamiento. Sin embargo, este tratamiento puede considerarse como un tratamiento "sustitutivo" hormonal; su suspensión puede llevar a reaparición o aumento del tumor, por lo cual raramente se interrumpe. Es poco frecuente que las pacientes que comienzan el tratamiento con agonistas dopaminérgicos requieran cirugía. El tratamiento quirúrgico se debe considerar en los casos de trastornos progresivos del campo visual por crecimiento tumoral, cuando no se normalizan los nive-

les de prolactina por resistencia a la medicación o en casos de intolerancia a ésta.²

En conclusión, cuando el diagnóstico de la hiperprolactinemia se asocia con adenomas hipofisarios, el tratamiento médico es altamente eficaz para el control de la enfermedad con restauración de los niveles de prolactina, disminución o, al menos, estabilización del tamaño tumoral y desaparición de los síntomas con recuperación del eje gonadal. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Freda PU, Wardlaw SL. Clinical Review 110: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84 (11):3859-66.
2. Kunwar S, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84 (12):4385-9.
3. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84 (12):4317-23.
4. Molitch ME. Neuroendocrinology. Disorders of prolactin secretion. Endocrinol Metabol Clin North Am 2001; 30(3):585-610.
5. Asa SL. The pathology of pituitary tumors. Endocrinol Metabol Clin North Am Marzo 1999; 28(1):13-43.
6. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: Clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13 (3):261-7.
7. Aron DC, Howlett TA. Endocrine incidentalomas. Pituitary incidentalomas. Endocrinol Metabol Clin 2000; 29 (1).
8. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. Endocrinol Metabol Clin North Am Marzo 1999; 28(1):143-69.
9. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Endocrine care of special interest to the practice of endocrinology. J Clin Endocrinol Metabol 2001; 86 (11):5256-5261.

DIRECCIONES DE SITIOS WEB DE INTERÉS

Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil

<http://www.cesni.org.ar>

UNICEF - Argentina

<http://www.unicef.org/argentina>

Organización Panamericana de la Salud - Argentina

<http://www.ops.org.ar>

Biblioteca Virtual en Salud - Software en salud

<http://www.bvs.org.ar/software.htm>