Caso Clínico

# Prolactinoma gigante de inicio en la adolescencia. A propósito de 2 casos clínicos

*Macarena Arias T.[1], Marcela Barberán M.[2], Francisco Cordero A.[1] y Claudio Liberman G.[2]*

## *Report of two adolecents with giant prolactinomas*

*The prevalence of pituitary among adolescents is 0.1 per million and the most common type is prolactinoma. We report two adolescents with pituitary adenomas. A 15 years old female presenting with a progressive reduction of visual acuity, headache and galactorrhea. Magnetic resonance showed a sellar tumor with suprasellar expansion. She was subjected to transcraneal surgery and the pathological study of the piece disclosed a prolactinoma. A 23 years old male presenting with weight gain, headache and decreased visual acuity of the left eye. Magnetic resonance demonstrated a tumor with sellar and suprasellar involvement. He was subjected to transsphenoidal surgery and the pathological study of the surgical piece disclosed a prolactinoma.*

**Key words:** *Giant prolactinoma in adolescence.*

[1]Becario de Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
[2]Departamento de Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Correspondencia:
Dra. Marcela Barberán M.
Dirección: Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile,
Santos Dumont 999 4º piso, sector E
Fono: 9788430 – (9)4487960
E-mail: marclaes2001@gmail.com

Recibido: 30 Junio de 2009
Aceptado: 14 Agosto de 2009

## Introducción

Los adenomas hipofisiarios se describen en cualquier edad, con mayor frecuencia en la edad adulta, siendo claramente minoritarios en niños y adolescentes. En estos últimos se ha observado un aumento de la prevalencia, llegando a constituir casi el 3% de todas las causas de tumores supratentoriales. En las edades puberal y postpuberal, los prolactinomas son los tumores hipofisiarios más frecuentes. Cuando alcanzan un diámetro ≥ 10 mm se denominan macroprolactinomas.

A continuación se describen dos casos de macroprolactinomas que corresponderían a la definición de prolactinomas gigantes o "giant", forma poco frecuente de prolactinoma de presentación en el adolescente.

### *Caso 1*

Niña de 15 años de edad sin antecedentes mórbidos. Tuvo su menarquia a los 14 años, sin menstruaciones posteriores. Desde septiembre del 2008 nota disminución progresiva de la agudeza visual, asociada a cefalea y galactorrea de 2 años de evolución. En marzo de 2009 se realiza campimetría que demuestra hemianopsia bitemporal y el oftalmólogo detecta defecto pupilar aferente. La RM mostró un proceso expansivo selar y supraselar sólido y quístico de 3 x 3 x 1,9 cm con extensión hacia el seno cavernoso izquierdo, con desplazamiento y compresión del quiasma óptico especialmente a derecha (Figura 1A). Al examen físico destacaba hemianopsia bitemporal detectada por confrontación. Eutrófica con ausencia de caracteres sexuales secundarios, incluido el vello axilar y pubiano (Tanner I). El desarrollo mamario era escaso (Tanner II) y no había galactorrea. El estudio hormonal pre-operatorio mostraba prolactinemia muy elevada (1967 ng/mL) y calcemia 9,0 mg/dL (VN: 8,1-10,2 mg/dL) (Tabla 1). Se realiza cirugía descompresiva por vía transcraneana con resección parcial del macroadenoma. La biopsia y el estudio inmunohistoquímico describen la lesión como prolactinoma que, de acuerdo al índice de proliferación celular, se catalogó como adenoma hipofisiario anaplásico (Prl positiva en 95% de células, HGH, ACTH, TSH, FSH, LH negativos, Ki-67 positivo en 8 a 10% de los núcleos). Cursa el postoperatorio sin complicaciones y con recuperación visual bilateral parcial. Es dada de alta con indicación de cortisol 20 mg/d, levotiroxina 50 ug/d y cabergolina 0,5 mg 2 veces/semana.

### *Caso 2*

Hombre de 23 años de edad, sin antecedentes mórbidos. Consulta en octubre del 2008 en nuestro hospital por aumento de peso no cuantificado en los últimos años, asociado desde hacía un año a cefalea referida principalmente a la zona interciliar, con disminución de la visión del ojo izquierdo. Inició su pubertad a los 14 años. Al examen físico destacó la talla baja con proporciones corporales

# Caso Clínico

**Tabla 1. Exámenes preoperatorios**

| | Caso 1 | Caso 2 | V. Normal |
|---|---|---|---|
| Prolactina (ng/mL) | 1.967 | 3.177 | H: 5,2 - 23,6<br>M: 3,3 - 28,3 |
| FSH (IU/L) | - | 2,3 | 1,0 - 6,0 |
| LH (IU/L) | - | 1,2 | 2,3 - 9,0 |
| Testosterona total (ng/dL) | | 24 | 132 - 813 |
| Cortisol am/pm (ug/dL) | 8,7 /- | 9,4 / 2,9 | 5 - 25 |
| GH basal (ng/mL) -30 min | 1,3 | < 0,05 | ≤ 5 |
| GH basal 0 min | 1,1 | < 0,05 | |
| GH ejercicio +30 min | | < 0,05 | |
| TSH (uUI/mL) | 2,91 | 4,51 | 0,5 - 4,5 |
| T4 total (ug/dL) | 3,98 | - | 4,1 - 10,2 |
| T4 libre (ng/dL) | - | 0,52 | 0,8 - 2,0 |

mantenidas, y actitud y voz infantil. La campimetría por confrontación demostró disminución de visión temporal derecha y abolición casi total del campo visual izquierdo. Tenía obesidad de predomino central, con IMC 37, piel gruesa y fría, con vello muy escaso a nivel de genitales (Tanner III). El pene era pequeño (2,5 cm) y los testículos aparecían con buen desarrollo (Tanner IV), sin galactorrea ni ginecomastia. El estudio hormonal pre operatorio demostró: prolactinemia de un "pool" 3177 ng/mL y calcemia 9,7 mg/dL (VN 8,1 -10,2 mg/dL) (Tabla 1) El estudio con TAC y RM selar demostraron una gran lesión expansiva intra y supraselar con carácter sólido-quístico que alcanzaba el tercer ventrículo, comprimiendo el quiasma óptico y la región hipotalámica. No se observaron signos de hidrocefalia (Figura 1B). Se planteó el diagnóstico de prolactinoma gigante con compromiso visual avanzado y grave, ya que en la evaluación oftalmológica se encontraron papilas levemente pálidas en el ojo izquierdo y menos rosada en el ojo derecho, especialmente en la zona temporal. Se constataron defectos de visión heterónimos bitemporales. Se realizó cirugía hipofisisaria por vía transesfenoidal, evolucionando sin complicaciones y con recuperación parcial de la visión del ojo izquierdo. La biopsia y el estudio inmunohistoquímico demostraron un prolactinoma que, de acuerdo al índice de proliferación celular se catalogó como adenoma hipofisiario atípico (Prl positiva en 100% de células, HGH, ACTH, TSH, FSH, LH negativos, Ki-67 positivo en 3 a 4% de los núcleos). Fue dado de alta con cabergolina 0,5 mg 2 veces/semana y levotiroxina 100 ug/d.

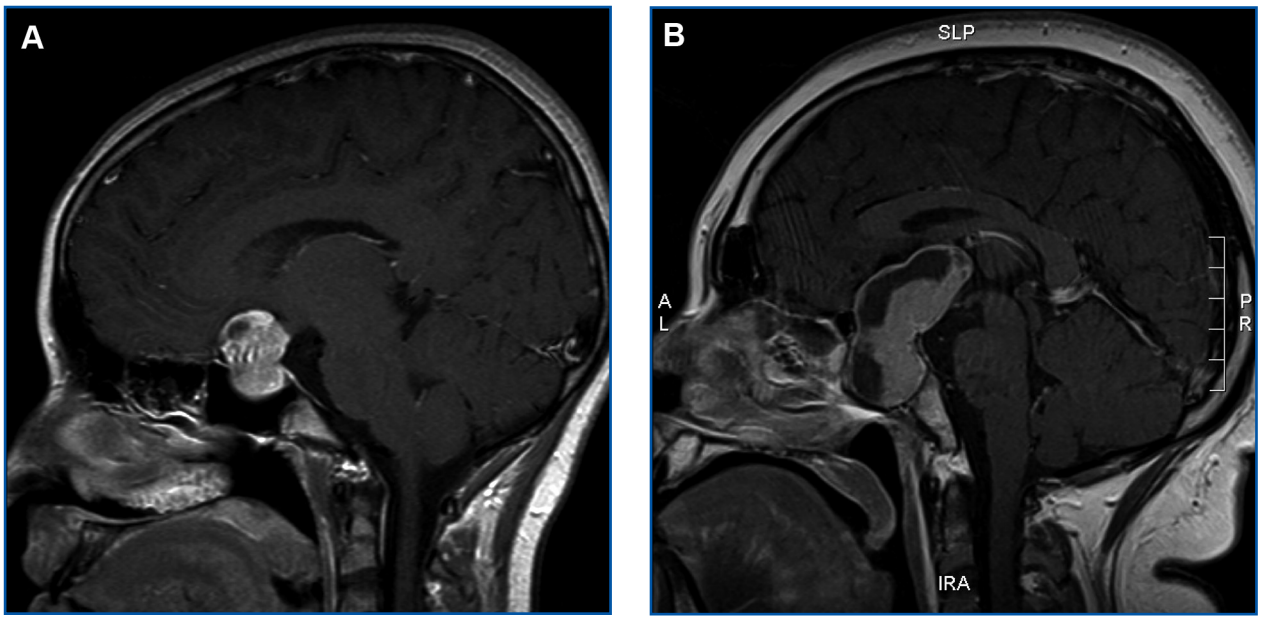


**Figura 1.** RM (secuencia T1) de la región selar de casos 1 (A) y 2 (B).

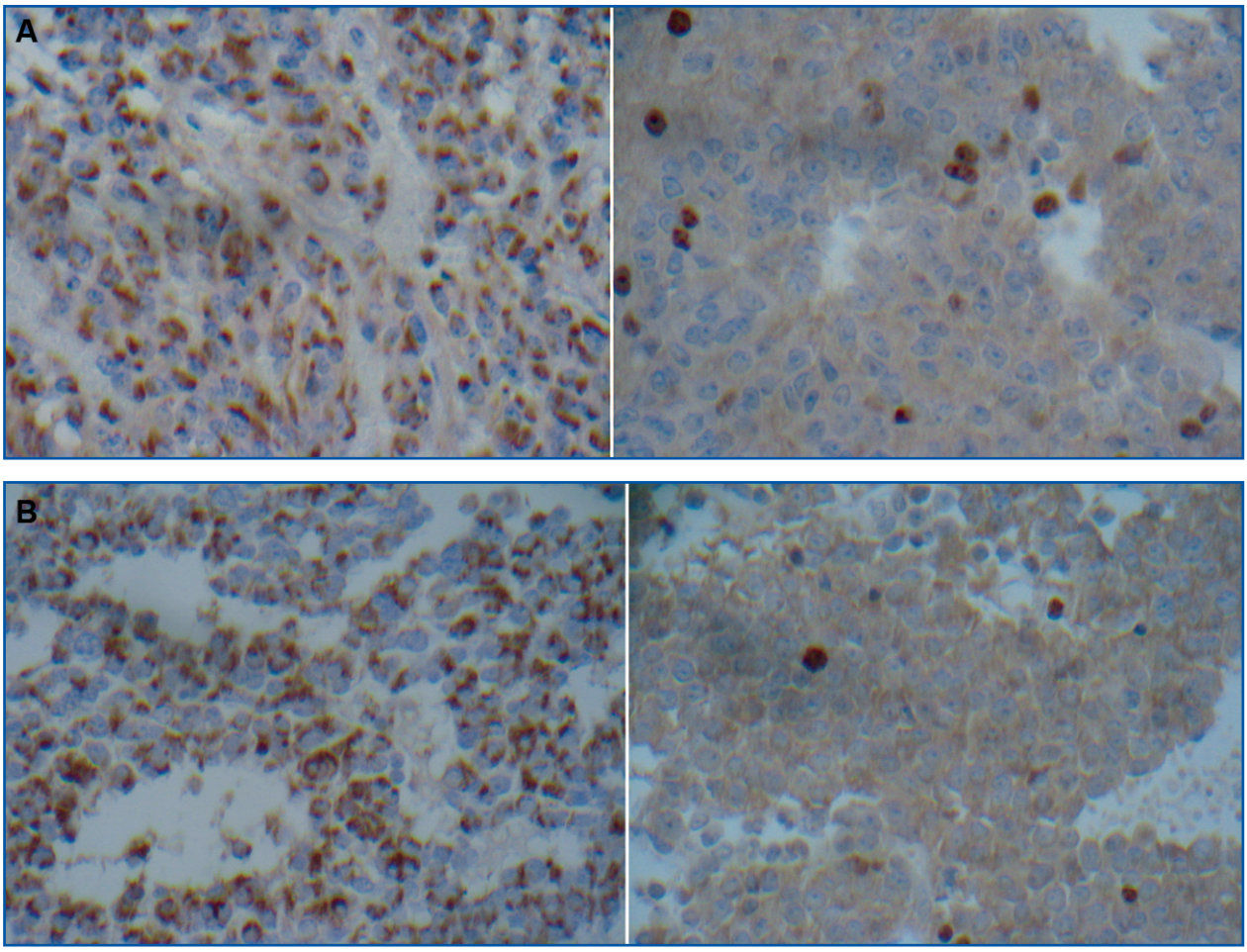


**Figura 2.** Inmunohistoquímica para prolactina y Ki-67 en casos 1 (A) y 2 (B).

## Discusión

Los adenomas hipofisiarios son menos frecuentes en niños que en adultos, pero su prevalencia ha aumentado en adolescentes[1]. Corresponden al 2,3 a 6% de los tumores intracraneanos operados a esta edad. La incidencia anual en adolescentes ha sido estimada en 0,1 por millón[1,2]. Los prolactinomas constituyen el subtipo más frecuente en los adolescentes, seguido por los adenomas productores de GH y ACTH, respectivamente. Los prolactinomas son más comunes en la edad puberal y postpuberal y frecuentemente son macroadenomas. Por otra parte, los adenomas productores de ACTH son habitualmente microadenomas y se presentan antes de la pubertad[2,3].

La presentación clínica de los prolactinomas varía según el sexo y la edad, predominando en el sexo femenino (relación 1,7: 1). En los hombres se presentan con mayor tamaño y tienden a ser invasores. En la edad prepuberal, el no tener síntomas o signos mediados por las hormonas sexuales impide hacer un diagnóstico precoz. Sólo cuando el tamaño es mayor se producen síntomas o signos neurológicos que motivan la consulta (cefalea, alteraciones visuales, parálisis de pares craneanos, hidrocefalia o epilepsia)[3,6].

La hiperprolactinemia puede producir retraso del crecimiento y de la pubertad. El retraso de crecimiento es infrecuente (4-14%), y los menores percentiles de altura se han descrito en macroadenomas extraselares o invasivos[2]. Por otra parte, se ha comunicado que la hiperprolactinemia favorece el aumento de peso corporal, lo cual también ha sido observado en adolescentes.

Todas las mujeres en edad postpuberal presentan oligomenorrea o amenorrea y un 71 a 91% galactorrea, signo que debe ser pesquisado dirigidamente en el examen físico debido a que los adolescentes habitualmente no la refieren en forma espontánea. La ginecomastia se describe en 57% de los hombres y los síntomas por efecto de masa varían según el tamaño tumoral[2,7].

En la minoría de los adolescentes el hipo o panhipopituitarismo está instalado al momento del diagnóstico; en algunos

de ellos se desarrolla después de la cirugía, siendo esto más frecuente en macroadenomas con extensión extraselar. El compromiso visual progresivo o abrupto puede ser el primer signo de presentación a esta edad[7].

Durante la niñez los prolactinomas pueden constituir el primer exponente del síndrome de neoplasia endocrina múltiple o MEN 1 con presentación clínica similar a la descrita o de mayor agresividad[2].

La complicación más frecuente a largo plazo de la hiperprolactinemia, tanto en adultos como en adolescentes, es la disminución de la densidad mineral ósea principalmente de columna lumbar. Esto, comparado con casos controles de la misma edad y sexo, en la mayoría de los casos existe osteoporosis u osteopenia. Su reversibilidad con la normalización de los niveles de prolactina es discutible, debiendo considerarse otras alternativas terapéuticas para prevenir complicaciones esqueléticas a largo plazo[7].

Algunos autores han planteado que a esta edad temprana los prolactinomas serían de crecimiento más acelerado e invasor, sobre todo en el sexo masculino lo que se explicaría por un diagnóstico más tardío. Los mecanismos subyacentes a este comportamiento biológico agresivo no han sido completamente aclarados. Los prolactinomas invasores o "atípicos", según la clasificación de la OMS 2004, fueron definidos por un índice mitótico elevado, con inmunoreactividad a Ki-67 y p53 elevada (> 3%). Los niveles de prolactina al momento del diagnóstico en este subtipo serían más elevados y estarían directamente relacionados con sus respectivos tamaños. Además, se ha descrito en ellos mayor resistencia a los agonistas dopaminérgicos. La disminución de la expresión del complejo de adhesión E-cadherina/catenina y la inducción de FGF y VEGF podrían exacerbar el crecimiento, proliferación y angiogénesis, contribuyendo específicamente a la capacidad invasiva de los prolactinomas comparados con otros adenomas hipofisiarios[4]. Un ejemplo de este grupo serían los prolactinomas descritos como "giant" o gigantes. Son definidos por tener un diámetro mayor a 4 cm y/o extensión supraselar mayor de 2 cm, marcada agresividad, compromiso extraselar extenso, y niveles de prolactina mayores > 1.000 ng/mL[2,6]. Su prevalencia es desconocida, y estudios recientes comunican que corresponden al 0,5 a 4,4% de todos los tumores hipofisiarios[2].

El tratamiento de primera línea, similar al de los adultos, es médico, con análogos de dopamina[5], quedando la cirugía reservada para la descompresión óptica rápida, la prevención de la apoplejía hipofisiaria, el manejo de fístula de LCR o hidrocefalia y en aquellos casos refractarios a los agonistas dopaminérgicos[3,7]. El tratamiento médico ha demostrado ser efectivo en normalizar la prolactina, disminuir el tamaño tumoral, revertir los signos neurológicos, en particular el compromiso visual, y normalizar la función hipofisiaria. La función del eje hipotalámo-hipófisis puede ser también restablecida permitiendo un normal crecimiento y maduración sexual del adolescente[1-3]. En esta edad, la bromocriptina ha sido usada exitosamente por algunos investigadores aunque hay series que comunican sólo normalización parcial de la prolactinemia. En una de estas ello alcanzó a 38% de los tratados atribuyendo este hecho a una mala adherencia o discontinuación del fármaco por intolerancia gástrica. Ambos, cabergolina y quinagolide, han demostrado ser efectivos en la normalización de la prolactina y en reducir el tamaño tumoral en este grupo etario, aún en casos de resistencia o intolerancia a la bromocriptina. La mayor vida media de cabergolina y su mejor tolerancia la convierten en una excelente herramienta terapéutica en pacientes adolescentes. Los objetivos terapéuticos pueden diferir en casos de prolactinomas gigantes, situación en que resulta primordial evitar un mayor crecimiento tumoral, y las complicaciones más frecuentes como la apoplejía hipofisiaria y la fístula de líquido cefalo-raquídeo. Hay siete series comunicadas sobre tratamiento médico (bromocriptina o cabergolina de novo o adyuvante) en prolactinomas gigantes, con normalización de la prolactinemia en un 65% y reducción a la mitad del tamaño tumoral en un 64%. De esta manera, la normalización de la prolactinemia y la desaparición radiológica del tumor es posible en algunos prolactinomas gigantes. La indicación quirúrgica en este caso corresponde a lo expresado precedentemente[7], especialmente cuando hay compresión de la vía óptica neural con detrimento de la visión[8,9], existiendo correlación entre el tamaño tumoral y la magnitud del defecto visual[10]. La evaluación neuro-oftalmológica es esencial y debe ser hecha precozmente para permitir la descompresión quirúrgica oportuna. Son signos directos también de daño al nervio óptico la alteración de la percepción de colores (Test Ishihara), defectos pupilares aferentes y atrofia papilar.

La radioterapia ha sido usada como terapia adyuvante en este tipo de pacientes y se la indica cuando hay resistencia a la terapia médica y/o quirúrgica[2].

## Referencias


1. Mancini MT, Casanueva FF, Giustina A. 2008. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. Endocrinol Metab Clin N Am 37: 67-99.
2. Gillam PM, Molitch EM, Lombardi G, Colao A. 2006. Advances in the Treatment of Prolactinomas. Endocrine Reviews 27 (5): 485-534.
3. Semple P; Fieggen G; Parkes J, Levitt N. 2007. Giant prolactinomas in adolescence: an uncommon cause of blindness, Childs Nervous System 23: 213-217.
4. Gurlek A, Karavitaki N, Ansorge O, Wass J. 2007. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracelular matrix components, angiogenesis and genetic. European Journal of Endocrinology 156: 143-153.
5. Jan M, Dufour H, Brue T, Jaquet P. 2007. Prolactinoma surgery, Annales d´Endocrinologie 68: 118-119.
6. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. 2007. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. European Journal Endocrinology 156: 225-231.
7.- Colao AM. 2006. Pituitary adenomas in childhood. Disponible en: www.endotext.org (consultado en mayo de 2009).