



Recibido: 07/09/2015

Aceptado: 22/09/2015

## Macroprolactinoma en adolescentes. Informe de dos casos

Eduar Ferney Valencia-Palacio,<sup>1</sup> Álvaro Ignacio Arango-Villa,<sup>2</sup> Pablo Andrés Pérez-Giraldo,<sup>3</sup>  
Johan Sebastián Lopera-Valle<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia; <sup>2</sup> Clínica Las Américas, Medellín, Colombia; <sup>3</sup> Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

### RESUMEN

El prolactinoma constituye el tumor hipofisario más frecuente, y en la población pediátrica corresponde a 1-6% de los tumores intracraneanos. La hiperprolactinemia representa un reto diagnóstico en pediatría y, a pesar de que estos adenomas son poco frecuentes en esta población, su diagnóstico en la peripubertad ha ido incrementando en frecuencia. Se presenta el informe de dos casos clínicos de hiperprolactinemia secundaria a macroprolactinoma, manifestada principalmente con pubertad diferida en el primer caso, e involución puberal en el segundo. Se trata entonces de una condición ampliamente conocida en los adultos, pero aún con grandes interrogantes clínicos en el manejo de los niños con esta patología.

**Palabras clave:** Hiperprolactinemia, prolactinoma, pubertad tardía, endocrinología.

### ABSTRACT

The prolactinoma is the most common pituitary tumor, and in pediatric population corresponds to 1-6% of intracranial tumors. Hyperprolactinemia represents a diagnostic challenge in children, and although these adenomas are rare in children diagnosis in the peripuberty has increased in frequency. We present the inform of two clinical cases of hyperprolactinemia due to macroprolactinoma, mainly manifested by delayed puberty in the first case, and pubertal involution in the second one. This is a well-known condition in adults; however, several questions remain for the clinical management of children with this condition.

**Key words:** Hyperprolactinemia, prolactinoma, puberty delayed, endocrinology.

### INTRODUCCIÓN

El prolactinoma constituye el tumor hipofisario más común, con un 40% aproximadamente.<sup>1</sup> En la población pediátrica, los adenomas hipofisarios corresponden a 1-6% de los tumores intracraneanos.<sup>2</sup> La hiperprolactinemia representa un reto diagnóstico en pediatría, sobre todo en niños y niñas prepúberes, debido a la ausencia frecuente de síntomas y signos mediados hormonalmente, así como de manifestacio-

nes neurológicas tempranas en el caso de los prolactinomas. Por otro lado, el comportamiento biológico de estos adenomas suele ser más agresivo que en los adultos, con la presentación de tumores más invasivos y de rápido crecimiento.<sup>3</sup>

Los conocimientos adquiridos y las nuevas metodologías disponibles han llevado a un incremento en la frecuencia del diagnóstico de hiperprolactinemia en niños y adolescentes. Sin embargo, aún se carece de estudios epidemiológicos que permitan precisar con claridad su incidencia y prevalencia en la población pediátrica, así como la gestión de políticas claras orientadas al diagnóstico y manejo oportuno de esta condición clínica.<sup>2</sup> Al ser una entidad relativamente rara en niños, en este trabajo se presenta el informe de dos casos clínicos de hiperprolactinemia, a fin de que se conozca un poco más esta entidad clínica.

\* Correspondencia: JSLV, loperavalle@hotmail.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Valencia-Palacio EF, Arango-Villa AI, Pérez-Giraldo PA, Lopera-Valle JS. Macroprolactinoma en adolescentes. Informe de dos casos. Rev Mex Pediatr 2015; 82(4):135-139.

[Macroprolactinoma in teenagers: inform of two cases]

Financiamiento: No tuvo financiamiento público ni privado.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente de 15 años de edad, de sexo femenino, quien fue remitida al Servicio de Endocrinología Pediátrica por retraso en su desarrollo sexual; desde los 13 años con múltiples consultas por talla baja y por la ausencia de cambios en el desarrollo sexual. Previamente, en la evaluación médica pediátrica se realizaron estudios hormonales y se observaron pruebas de función tiroidea alteradas, razón por la cual se inició tratamiento con L-tiroxina y estrógenos durante tres meses, sin observar inicio del desarrollo sexual. En la revisión por sistemas, la paciente refiere cefalea parieto-temporal de tres años de evolución, la cual es intermitente, sin signos de alarma y sin alteraciones visuales ni olfatorias. No hay antecedentes personales relevantes, ni antecedentes familiares para endocrinopatía.

Al examen físico, peso 41.4 kg (percentil 3), talla 144.3 cm (percentil 3), brazada 147 cm, índice de masa corporal 19.9 kg/m<sup>2</sup> (percentil 50), sin dimorfismo, con cuello normal, tiroides no palpable, sin adenomegalias, sin hallazgos patológicos a nivel cardiopulmonar ni abdominal. Con respecto al examen genital, presenta Tanner I para vello púbico y para desarrollo mamario, sin galactorrea; fondo de ojo normal y examen neurológico sin alteraciones.

En los resultados de estudios realizados a sus 13 años, se determinó una edad ósea de 14 años y cariotipo normal 46XX. Se ordenaron nuevos exámenes, entre los cuales se encontró ecografía pélvica que reportó volumen de ovario derecho de 1.2 mm<sup>3</sup> e izquierdo de 0.2 mm<sup>3</sup>, útero de 26 × 22 × 12 mm, sin alteración estructural. Como se muestra en el *Cuadro 1*, los estudios hormonales revelaron la hiperprolactinemia. Se solicitó imagen de resonancia magnética (IRM) de sistema nervioso central con énfasis en hipófisis y se inició tratamiento con bromocriptina 2.5 mg/día. En la IRM se identificó expansión anteroposterior y lateral de la silla turca, la cual se encontraba ocupada por lesión heterogénea iso-intensa en T1. Además, en las secuencias de T2 presentaba material de tejido blando hacia la base y material de aspecto quístico en el margen superior. Con la administración de medio de contraste se observó realce periférico con hipocapacitación del material quístico, lo que sugiere necrosis central, sin áreas hiperintensas que sugieran hemorragia. La lesión causaba desviación del infundíbulo hipofisario hacia la derecha. Se realizó diagnóstico de macroadenoma hipofisario (por el tamaño supe-

rior a 10 mm) con extensión hacia el seno cavernoso izquierdo (*Figura 1*).

Se realizó seguimiento al segundo y tercer meses post-inicio de bromocriptina con paraclínicos de control, con resolución de niveles de prolactina y activación de eje hipófisis IGF1 (*Cuadro 1*). Asimismo, durante este periodo desapareció la cefalea y se observó inicio del desarrollo sexual, llegando a Tanner II mamario.

### Caso 2

Paciente de 14 años y 9 meses de edad, de sexo femenino, quien consultó por cuadro de tres años de evolución de pobre progresión en talla e involución de desarrollo mamario, el cual inició después de los 11 años y 6 meses. En la revisión por sistemas la paciente no refirió otros signos o síntomas. No hay antecedentes personales relevantes; en los familiares, la madre presentó pubertad retrasada.

Al examen físico, peso 46.2 kg (percentil 25), talla 153.4 cm (percentil 10), brazada 148 cm, segmento inferior 82 cm, índice de masa corporal 19.65 kg/m<sup>2</sup> (percentil 50), sin dismorfismo, con cuello normal, tiroides no palpable, sin adenomegalias, sin hallazgos patológicos a nivel cardiopulmonar ni abdominal. Con

**Cuadro 1. Evolución de los estudios hormonales en paciente del caso 1.**

Estudios de laboratorio	Antes del tratamiento	A dos meses de tratamiento	A tres meses de tratamiento
FSH (mUI/mL)	7.51	8.39	NR
LH (mUI/mL)	NR	4.87	8.08
IGF1 (ng/mL)	47.74	NR	191
T4 libre (ng/dL)	0.97	1.28	1.3
Prolactina (ng/mL)	1345.0	34.07	26.3
Estradiol (ng/dL)	12.36	20.22	NR
TSH (UI/mL)	3.2	5.0	3.2
GnRH basal (ng/mL)	0.14	NR	NR
Androstenediona (ng/dL)	0.75	NR	NR
17OHP (ng/dL)	0.25	NR	NR
Testosterona libre (pg/mL)	0.06	NR	NR

FSH: Hormona folículo-estimulante, LH: Hormona luteinizante, IGF1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1, T4: Tiroxina, TSH: Hormona estimulante de la tiroides, GnRH: Hormona liberadora de las gonadotropinas, 17OHP: 17-hidroxiprogesterona, NR: No realizado.

respecto al examen genital, Tanner III para vello púbico y para desarrollo mamario, sin galactorrea, pero con involución mamaria. Fondo de ojo normal y examen neurológico sin alteraciones.

Se solicitaron paraclínicos, entre los cuales se encontró edad ósea de 13.9 años, además de ecografía pélvica que reportó volumen de ovario derecho de 4.9 mm<sup>3</sup> e izquierdo de 4 mm<sup>3</sup>. Se observó además prolactina de 770 ng/mL, hormona estimulante de la tiroideas de 1.01 UI/mL, hormona luteinizante de 0.34 mUI/mL y estradiol de 16 ng/dL.

Con el diagnóstico de hiperprolactinemia se solicitó IRM de sistema nervioso central con énfasis en hipófisis, la cual reportó masa sólida de más de 18 mm de diámetro en el ala adenohipofisaria izquierda, hipointensa en T1 y T2, la cual no captaba luego de la administración del medio de contraste. Se observó discreto componente supraselar en contacto con el quiasma óptico e infiltración del seno cavernoso izquierdo (*Figura 2*). Se realizó diagnóstico de macroadenoma hipofisario y se inició cabergolina 0.5 mg dos veces a la semana. Tras un mes de tratamiento, la prolactina bajó de 770 a 39 ng/mL, y los períodos menstruales iniciaron al tercer mes, asociados a la evolución normal del desarrollo mamario.



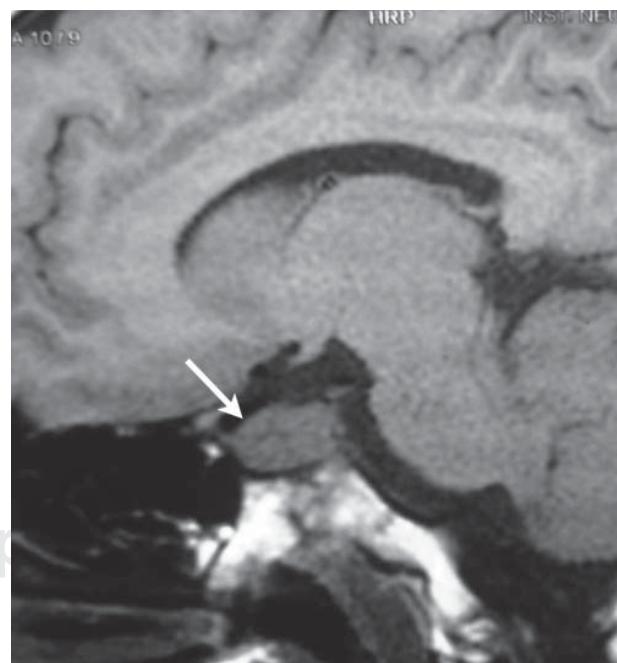
**Figura 1.** Corte sagital de la imagen de resonancia magnética en la paciente del caso 1, que muestra masa en hipófisis (macroadenoma) que desplaza el infundíbulo.

## DISCUSIÓN

Los prolactinomas constituyen los adenomas hipofisarios más frecuentes y han sido reportados en pacientes desde 2 hasta 80 años de edad,<sup>2</sup> con una prevalencia estimada de 100 casos por millón de habitantes.<sup>2</sup> Constituyen 40% de los adenomas hipofisarios en adultos<sup>4</sup> y su frecuencia varía de acuerdo con edad y sexo, con una relación de 10:1 entre sexo femenino y masculino y una mayor frecuencia entre los 20 y 50 años.<sup>2</sup>

En la población pediátrica, los prolactinomas son poco frecuentes; sin embargo, su diagnóstico alrededor de la pubertad ha ido incrementando en frecuencia.<sup>5</sup> En este grupo etario, los adenomas hipofisarios corresponden a 1-6% de los tumores intracraneanos,<sup>2</sup> entre los cuales, los prolactinomas constituyen aproximadamente 50% de los casos.<sup>2,6</sup>

Las manifestaciones clínicas de los prolactinomas están relacionadas con la edad, sexo, tamaño del tumor y la prolactinemia.<sup>7</sup> En las niñas, quienes tienen mayor frecuencia de microprolactinomas (< 10 mm), la presentación clínica está asociada en forma directa con el aumento de la prolactina, la cual produce síntomas endocrino-ginecológicos, sin manifestaciones dependientes del efecto de masa hipofisaria.<sup>2</sup> La galactorrea



**Figura 2.** Corte sagital de la imagen de resonancia magnética en la paciente del caso 2, que muestra masa en hipófisis (macroadenoma) que desplaza el infundíbulo.

se ha informado en 30-50% de las niñas con estos adenomas;<sup>5,7,8</sup> la cefalea es más común en los hombres (67-77 versus 17-30% en las mujeres), según algunos autores no parece estar relacionada con el tamaño del tumor o el nivel de prolactinemia. En los varones se puede presentar retraso puberal, ginecomastia, defectos del campo visual, entre otros.<sup>7</sup>

En los dos casos clínicos presentados, la inhibición en el desarrollo puberal fue asociada con hiperprolactinemia, en el primer caso manifestándose con pubertad retrasada y en el segundo con involución puberal, teniendo en cuenta además que, pese a niveles altos de prolactina sérica y al tamaño tumoral, en ninguno de los casos se presentó galactorrea ni manifestaciones visuales, respectivamente. El diagnóstico realizado con la neuroimagen fue de macroadenoma, a pesar de la baja incidencia de éstos en el sexo femenino. Además, una de las pacientes refirió cefalea de larga evolución, síntoma que, como se mencionó previamente, se presenta en 17-30% de las pacientes con esta condición.

Por otro lado, a diferencia de otros procesos orgánicos hipotálamo-hipofisarios, en la edad pediátrica los prolactinomas no suelen asociarse a un déficit de talla ni retraso en el crecimiento.<sup>2</sup> Saranac y cols.<sup>9</sup> encontraron baja talla y obesidad sólo en 4 de los 11 pacientes pediátricos con hiperprolactinemia incluidos en su estudio; cabe recordar entonces que los dos casos que estamos informando presentaron talla baja al examen físico. Al igual que lo observado en el caso 1, los pacientes con hiperprolactinemia tienen una disminución y pérdida progresiva en la densidad mineral ósea, siendo más frecuente este compromiso durante la adolescencia.<sup>10</sup>

Las concentraciones de prolactina suelen orientar la etiología de la hiperprolactinemia; así pues, valores superiores a 250 ng/mL sugieren la presencia de un macroprolactinoma, tal y como se observó en los dos casos.<sup>1,11,12</sup> Cualquier paciente que tenga hiperprolactinemia sin una causa identificable requiere evaluación imagenológica del área hipotálamo-hipofisaria. La IRM con gadolinio proporciona una adecuada visualización del área selar, pero no excluye completamente su presencia.<sup>13</sup>

En ausencia de complicaciones que indiquen manejo quirúrgico de forma inmediata, la terapia farmacológica con agonistas dopaminérgicos debe ser considerada de primera línea,<sup>1,13</sup> cuya efectividad y seguridad ha sido ampliamente reportada en adultos.<sup>7,14,15</sup> Sin embargo, la experiencia en la población pediátrica es limitada.<sup>16</sup> La falla en la normalización de la prolactina se observa en 20% de los pacientes con

bromocriptina, y en 10% cabergolina para el manejo de microprolactinoma, así como en 30% y 20%, de los que reciben respectivamente de los pacientes tratados por macroprolactinoma.<sup>17</sup>

Como conclusión, la hiperprolactinemia constituye el resultado de un espectro amplio de causas fisiológicas, farmacológicas o patológicas, cuyo hallazgo en la población pediátrica obliga a la realización de estudios que permitan su caracterización de forma adecuada, teniendo en cuenta además los retos diagnóstico y terapéutico que representa en la actualidad. Los datos epidemiológicos disponibles son aún escasos y su incidencia y prevalencia en niños y adolescentes no puede ser precisada, razón por la cual resulta indispensable, ante su sospecha, el estudio completo de estos pacientes con el fin de establecer el diagnóstico temprano y ofrecer un manejo oportuno, para así mejorar su calidad de vida y disminuir la morbilidad.

## REFERENCIAS

1. Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, Zerpa Y, Vielma M. Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2013; 11 (1): 26-38.
2. Fideleff H, Suárez M, Llano M, Sequera AM, Ruibal G, Boquete H. Hiperprolactinemia en niños y adolescentes, conceptos e interrogantes actuales. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2007; 44 (2): 94-106.
3. Robenshtok E, Benbassat CA, Hirsch D, Tzvetov G, Cohen ZR, Iraqi HM et al. Clinical course and outcome of nonfunctioning pituitary adenomas in the elderly compared with younger age groups. *Endocr Pract.* 2014; 20 (2): 159-164.
4. 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.
5. Liu J, Li C, Xiao Q, Gan C, Chen X, Sun W et al. Comparison of pituitary adenomas in elderly and younger adults: clinical characteristics, surgical outcomes, and prognosis. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (9): 1924-1930.
6. 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.
7. Eren E, Yapıcı Ş, Çakır ED, Ceylan LA, Sağlam H, Tarım Ö. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011; 3 (2): 65-69.
8. Cecenarro LA, Rodrigo Fantón ET, Estario P, Papalini RF, Estario MÉ. Adenomas hipofisarios: análisis de la casuística de 10 años. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba.* 2015; 72 (1): 32-38.
9. Saranac L, Zivanovic S, Radovanovic Z, Kostic G, Markovic I, Miljkovic P. Hyperprolactinemia: different clinical expression in childhood. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73 (3): 187-192.
10. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bernstein MD et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65 (2): 265-273.
11. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37 (1): 67-99.

12. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65 (4): 524-529.
13. Salazar-López-Ortiz CG, Hernández-Bueno JA, González-Bárcena D, López-Gamboa M, Ortiz-Plata A, Porias-Cuéllar HL et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82 (2): 123-142.
14. Lenders N, Ikeuchi S, Russell AW, Ho KK, Prins JB, Inder WJ. Longitudinal evaluation of the natural history of conservatively managed non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Aug 20. doi: 10.1111/cen.12879.
15. Chalopin C, Lindner D, Kropf S, Denecke K. Archetype based patient data modeling to support treatment of pituitary adenomas. *Stud Health Technol Inform*. 2015; 216: 178-182.
16. Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. *Pituitary*. 2009; 12 (3): 186-189.
17. Raverot G, Assié G, Cotton F, Cogne M, Boulin A, Dherbomez M et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; 76 (3): 201-209.