



Artículo original

Experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas en población pediátrica

Aleida Rivera-Hernández,* Catalina Peralta-Cortázar,* Elisa Nishimura-Meguro*

Resumen

Antecedentes y objetivo: Los adenomas hipofisarios son raros en población pediátrica y de éstos los prolactinomas son los más frecuentes. El tratamiento es similar al de la población adulta, pero el comportamiento clínico difiere. El objetivo del estudio fue describir las características clínicas y evolución de pacientes pediátricos con prolactinoma. **Material y métodos:** Se revisaron los expedientes de los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de prolactinoma de enero de 2000 a diciembre de 2010 en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS. **Resultados:** Se reportan 13 mujeres y 3 hombres con edad promedio de 12.8 años y seguimiento de 33 meses. La prolactinemia fue de 1,368 ng/mL (856 vs 3,586) identificándose macroadenomas en el 62% y el 100% de las mujeres y hombres respectivamente. Presentaron datos clínicos secundarios a la masa tumoral el 100% de los prepúberes y el 73% de los púberes; mientras que todos los púberes tuvieron sintomatología atribuible a la hiperprolactinemia. Una tercera parte de los casos tuvo retraso en el inicio o progresión puberal como dato clínico inicial. De once mujeres con bromocriptina (BRC) como tratamiento inicial, una de ellas respondió y en 3 casos se presentó intolerancia al medicamento. Finalmente 12 de 13 mujeres recibieron cabergolina (CBG) y la prolactina normalizó en el 80% de los microprolactinomas y en el 100% de los macroprolactinomas. Los tres varones, todos con macroprolactinoma invasivo, se sometieron inicialmente a cirugía y requirieron posteriormente CBG. Dos de ellos se sometieron adicionalmente a otra cirugía, radioterapia convencional y octreótide con lo cual se estabilizó el crecimiento tumoral no así la normoprolactinemia. **Conclusiones:** El comportamiento clínico de nuestros casos difiere de lo reportado así como la mayor frecuencia de macroprolactinomas observados en ambos sexos, esto quizás debido a una menor oportunidad diagnóstica o al retraso diagnóstico. La manifestación inicial atribuible a la hiperprolactinemia fue retraso en el inicio o progresión puberal, lo que enfatiza la importancia de vigilar el crecimiento y desarrollo en el seguimiento del niño aparentemente sano.

Palabras clave: Prolactinoma, población pediátrica.

Abstract

Background and objective: Pituitary adenomas in children are rare, annual incidence has been estimated to be 0.1 per million. Medical management is similar to adults but clinical behavior differs. The objective is to describe the clinical characteristics and follow-up of pediatric patients with prolactinomas. **Material and methods:** We reviewed the files of all patients in the Hospital Pediatría CMN SXXI with a prolactinoma diagnosis from January 2000 to December 2010. **Results:** We report 13 girls and 3 boys. The mean age was 12.8 years, mean serum prolactin at the time of diagnosis was 1,368 ng/mL (856 vs 3,586) and a macrolactinoma was present in 62 of boys and 100% in girls. At diagnosis 31% of cases presented delayed onset or progression of puberty at least by 2 years. Eleven girls received bromocriptine as first treatment, one of them responded favorably and three cases were intolerant. 12 girls were treated with cabergoline and prolactin levels normalized in 80% of microprolactinomas and 100% of macroprolactinomas. The three male cases, all of them with invasive macroprolactinomas, were initially treated with surgery and required also cabergoline. Despite further treatment, two cases didn't achieve normoprolactinemia. **Conclusion:** The clinical behavior in our cases differs from international reports, we have more cases with macroprolactinoma in both gender and maybe less diagnostic opportunity. In the adolescents, the initial clinical manifestation was delayed onset or progression of puberty. We suggest to be more careful with the follow up of the growth and pubertal development of the apparently healthy children.

Key words: Prolactinoma, pediatric population.

* Servicio de Endocrinología. UMAE Hospital de Pediatría. Siglo XXI. IMSS.

Fecha de recepción: 02-Febrero-2011
Fecha de aceptación: 03-Marzo-2011

Introducción

Los adenomas hipofisarios tienen una incidencia aproximada de 0.1 casos por millón de niños. Representan el 2-3% de los tumores supratentoriales y el 2-6% de los tumores intracraneales que requieren tratamiento quirúrgico.^{1,2}

Los prolactinomas representan aproximadamente el 50% de los adenomas hipofisarios, tanto en población pediátrica como en adultos. Son más comunes en mujeres de 20-50 años, con predominio en el sexo femenino y en el 30% de sujetos con neoplasia endocrina múltiple tipo 1.³ Su cuadro clínico está en relación con los efectos de masa, la hiperprolactinemia y el déficit hormonal causado por el tumor.⁴ El tratamiento de los prolactinomas es médico, ya que generalmente expresan receptores dopaminérgicos (D2), somatostatinérgicos (SST2 y SST5)⁵ y estrogénicos (R-E₂), aunque la expresión de los dos últimos es variable.⁶ Los fármacos de elección son agonistas dopaminérgicos,⁷ como bromocriptina (BRC) y cabergolina (CBG). Los objetivos terapéuticos son normalizar el nivel de prolactina y la función gonadal, y reducir el tamaño tumoral al menos un 25%. Con los agonistas dopaminérgicos (AD) el primer objetivo se alcanza en > 90% de los casos y el segundo en 70-80%. Con la BRC se alcanzan ambos objetivos en 80-90% de los microprolactinomas y 30-40% de los macroprolactinomas,⁵ y la masa tumoral reduce significativamente en 60-75% de los macroprolactinomas, sin embargo sus efectos secundarios limitan su uso. Con el uso de CBG, con mayor especificidad a receptores D2, vida media prolongada y menos efectos secundarios, se alcanzan objetivos terapéuticos en 60-80% de los macroprolactinomas.⁸

La cirugía es la siguiente opción de tratamiento⁹ con lo que se reporta que la normoprolactinemia se logra en el 38-100% de los microprolactinomas y el 6.7-80% de los macroprolactinomas.² La recurrencia después de la cirugía es de 18-22% dependiendo de la magnitud del tumor.² En el caso de prolactinomas gigantes con invasión del seno cavernoso¹⁰ es necesario continuar con manejo farmacológico e incluso agregar radioterapia para incidir en los niveles de prolactina. La respuesta a radioterapia en caso de remanente tumoral o invasión del seno cavernoso es a largo plazo, con un éxito del 95% a 15 años de seguimiento.¹¹ Si la expansión tumoral no puede ser controlada pueden emplearse análogos de somatostatina, cuyos resultados en estudios clínicos han sido menores de lo esperado de acuerdo a estudios *in vitro*.^{12,13}

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de prolactinoma en los últimos

11 años (enero 2000-diciembre 2010), en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, IMSS. Este hospital recibe pacientes de estados del centro y sur de México. Se obtuvieron los datos demográficos, clínicos, bioquímicos, de tratamiento y evolución.

Resultados

Reportamos el cuadro clínico de 16 pacientes con diagnóstico de prolactinoma, con una edad promedio de 12.8 años (9-17) y una relación femenino: masculino de 4.3:1. Presentaron datos clínicos secundarios a la masa tumoral el 100% de los prepúberes y el 73% de los púberes; mientras que todos los púberes tuvieron sintomatología atribuible a la hiperprolactinemia (*Cuadro I*).

En las trece mujeres el promedio de prolactina fue de 856 (120-1952 ng/mL) y la resonancia magnética nuclear (RMN) evidenció un macroadenoma en 8 de 13 casos, con extensión extraselar y componente quístico en el 15%. En once de todas las mujeres el tratamiento inicial fue BRC (dosis máxima 7.5 mg/día) por disponibilidad inicial institucional. De ellos, un caso respondió, en siete casos fue inefectivo con dosis de hasta 10 mg diarios y en 3 casos se presentó intolerancia al medicamento. En dos mujeres con prolactinoma gigante se utilizó CBG de primera elección. En total, 12 de 13 mujeres (92.3%) recibieron manejo con cabergolina, con lo cual se normalizó la prolactina en el 80% de los microprolactinomas y en el 100% de los macroprolactinomas, que además se acompañaron de disminución de más del 25% del tumor. La paciente con microprolactinoma que no respondió a CBG requirió octreótide LAR (O-LAR) y actualmente se encuentra asintomática.

Los tres varones presentaron macroadenomas (3.5-7.5 cm) con componente quístico e invasión extraselar y prolactinemia promedio de 3,595 (347-10,262 ng/mL). Uno de ellos presentó incluso protusión de tejido tumoral por las narinas (*Figuras 1a, 1b y 1c*). Todos ellos, dada la magnitud del tumor, se sometieron a cirugía en primera instancia y requirieron CBG a dosis de 4.5 mg semanales. Dos de ellos requirieron una segunda cirugía, radioterapia convencional y octreótide LAR 20 mg cada 28 días, con lo cual se ha logrado el control del crecimiento tumoral no así la normoprolactinemia. Las características y evolución de los pacientes se resumen en el *cuadro I*.

Discusión

Los prolactinomas son tumores poco frecuentes en población pediátrica, más aún en menores de 10 años de edad,

Cuadro I. Características clínicas y evolución.

Sexo	Edad (años)	PRL(ng/mL)	Tamaño	Cuadro clínico	Tratamiento	Norm Prl	Seguim (meses)
1. F	9	120	MacroPrl invasor	ACV	CBG	Sí	6
2. F	10	168	MacroPrl	C	BRC	Sí	32
3. F	12	174	MicroPrl	AS, G, ACV	CBG	Sí	36
4. F	12	468	MacroPrl	AS, G, ACV	CBG	Sí	40
5. F	13	156	MicroPrl	AS, G	CBG	Sí	28
6. F	14	150	MicroPrl	G	CBG	Sí	22
7. F	14	> 150	MicroPrl	AS, G	CBG	Sí	10
8. F	14	128	MacroPrl	C, G	CBG	Sí	12
9. F	14	1470	MacroPrl	AS, ACV	CBG	Sí	16
10. F	14	1952	MacroPrl invasor	AP, ACV	Qx/CBG	Sí	8
11. F	16	> 150	MicroPrl	AP	CBG, O-LAR	No	64
12. F	16	5800	MacroPrl invasor	AP, ACV	CBG	Sí	38
13. F	16	247	MacroPrl	AS, G,	CBG	Sí	36
14. M	9	10,262	MacroPrl invasor	C, ACV	Qx/RTC/CBG/O-LAR	No	42
15. M	15	> 150	MacroPrl invasor	C, ACV	QX/CBG	Sí	18
16. M	17	347	MacroPrl	C, ACV	QX/RTC/CBG O-LAR	No	120

F: femenino. M: masculino. Prl: prolactina. C: cefalea. ACV: alteración campos visuales. AP: amenorrea primaria. AS: amenorrea secundaria. G: galactorrea. CBG: cabergolina. RTC: radioterapia convencional. BRC: bromocriptina. O-LAR: octreótide LAR.

y su comportamiento difiere de la población adulta. Al igual que en la literatura,¹⁴ nosotros encontramos predominio en el sexo femenino, menos evidente en prepúberes. En los pacientes prepúberes, los datos clínicos debidos a la expansión tumoral fueron la clave para el diagnóstico ya que la hiperprolactinemia no tiene traducción clínica a esta edad. En las mujeres el cuadro clínico fue similar a otras series reportadas.^{15,16}

En este reporte, encontramos una mayor proporción de macroadenomas en ambos sexos en comparación con lo reportado en la literatura,² lo que junto con la edad pediátrica, el componente quístico¹¹ y el sexo masculino¹⁷ se han reportado como factores de riesgo para la falta de respuesta a agonistas dopaminérgicos.^{6,18-20}

El 25% de nuestros casos respondió al manejo inicial con bromocriptina, similar a lo reportado en la literatura y menor que lo reportado en población adulta (de alrededor del 60%).²¹ Si incluimos la respuesta a cabergolina, la respuesta a agonistas dopaminérgicos fue del 85%, como se reporta en otras series de niños y adolescentes con prolactinoma.^{15,22}

La efectividad de los diferentes AD²³ depende en gran parte de la expresión de los receptores D1 o D2 a nivel tumoral, su capacidad de unión a los mismos y su vida media. La BRC agonista dopaminérgico inicialmente disponible a nivel institucional, con su uso encontramos una mayor falla para alcanzar los objetivos terapéuticos

definidos como una reducción del tamaño de al menos un 25% y la normalización del nivel de prolactina. En nuestra serie el 30% de los casos no toleró este agonista. Por lo anterior, se debe insistir en iniciar el tratamiento con cabergolina y dejar el manejo con bromocriptina para la hiperprolactinemia leve o no tumoral. En los varones, la respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos fue mala probablemente por las características del tumor, al ser macroadenomas invasivos que pueden reflejar una biología diferente y menor expresión de receptores dopaminérgicos. Por otro lado, dos de once macroprolactinomas presentaron múltiples deficiencias hipofisarias al diagnóstico e incluso dos casos diabetes insípida. No encontramos referencia en la literatura de diabetes insípida atribuible a un macroprolactinoma, lo que podría relacionarse a la extensión de la invasión.

La historia natural de un microprolactinoma no es la evolución a un macroprolactinoma, por lo que en nuestra serie de casos parece existir un predominio real de macroprolactinomas; no podemos descartar el subdiagnóstico de microprolactinomas, cuya manifestación inicial puede ser el retraso en el inicio o progresión puberal. De hecho, la tercera parte de los casos presentaron detención en la progresión de la pubertad por hipogonadismo hipogonadotrófico funcional como manifestación inicial y a pesar de ello el diagnóstico se retrasó varios años.

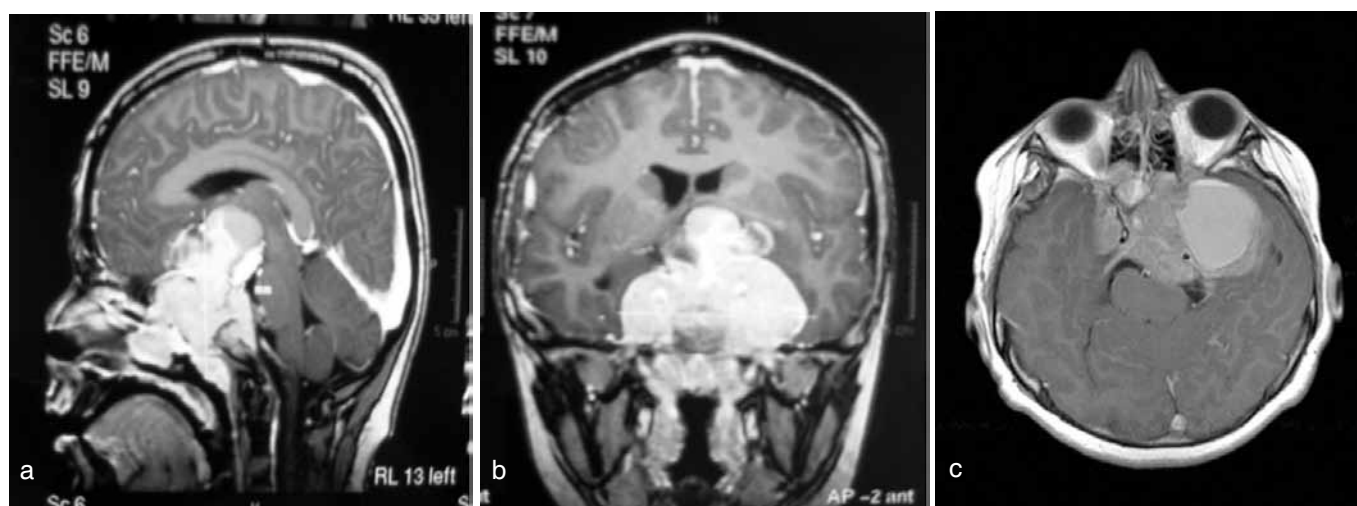


Figura 1. RMN de varón con macroprolactinoma. 1a: en el corte sagital se observa un tumor con extensión supraselar que erosiona el piso de la silla turca con invasión del área nasal. 1b: el corte coronal muestra una extensión paraselar. 1c: corte axilar con invasión de senos cavernosos y protrusión en la órbita derecha.

Cuadro II. Características generales del desarrollo puberal normal.

Inicio puberal	M: 8-13 años, H: 9-14 años con 6-12 meses entre cada estadio puberal
Menarca	10-15 años con estadio Tanner 3-4
Regularización de ciclos menstruales	En > 85% a los 2 años post-menarca

Aunque es conveniente continuar el desarrollo puberal acorde a sus pares y favorecer la adquisición de una masa ósea adecuada, en los casos con prolactinoma gigante e invasivo con pobre respuesta a las opciones terapéuticas disponibles e hipogonadismo hipogonadotrópico por hiperprolactinemia, postquirúrgico y/o post radioterapia, existe controversia en cuanto a la pertinencia de la sustitución gonadal. Lo anterior debido a que los estrógenos, incluyendo los que provienen de la aromatización de la testosterona, podrían favorecer el crecimiento tumoral a través de su acción reguladora sobre péptidos relacionados con el factor de crecimiento y transformación beta.^{21,24} Por lo tanto, en caso de considerarse la sustitución gonadal, ésta debe llevarse a cabo con vigilancia estrecha del comportamiento tumoral. Este es el caso del adolescente con macroprolactinoma invasivo (Caso 14, figura 1), cuya sustitución se ha diferido para permitir la valoración de la respuesta a dosis mayores de cabergolina y octreótide LAR.

Conclusión

Los prolactinomas en esta serie de casos en población pediátrica mexicana tuvieron una respuesta global al tratamiento farmacológico similar a lo reportado, aunque observamos una mayor frecuencia de macroadenomas en ambos sexos. Esto quizás debido al retraso diagnóstico en los casos que presentaron detención del desarrollo puberal como dato clínico inicial desde años antes del diagnóstico (por compromiso del eje hipotálamo-hipófisis-gónada por hiperprolactinemia o efecto de masa). Por lo anterior, es imprescindible vigilar el crecimiento y desarrollo del niño aparentemente sano (Cuadro II) e incluir la determinación del nivel de prolactina en el abordaje diagnóstico de cualquier desviación en el inicio o progresión de la pubertad.

Bibliografía

1. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Research* 2009; 72: 197-205.
2. Guilleam MP, Molitch ME, Lombardini G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 485-534.
3. Ciccarella A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8: 3-6.
4. Schlechte JA. Long-term management of prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2861-2865.

5. Fusco A, Gunz G, Jaquet P et al. Somatostinerigic ligands in dopamine-sensitive and-resistant prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 595-603.
6. Lamberts SW, Hofland LJ. Future treatment strategies of aggressive pituitary tumors. *Pituitary* 2009; 12: 261-264.
7. Biller B, Colao A, Petersenn S, Bonert VS, Boscaro M. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocrine Disorders* 2010; 10: 10-24.
8. Colao A, Di Sarno A, Landi ML et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induce macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3574-3579.
9. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 11-18.
10. Shrivastava RK, Argenteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002; 97: 299-306.
11. Elhateer H, Muanza T, Roberge D, Ruo R, Eldebawy E et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of pituitary macroadenomas. *Current Oncology* 2008; 15: 286-291.
12. Hubina E, Nanzer AM, Hanson MR et al. Somatostatin analogues stimulate p27 expression and inhibit the MAP kinase pathway in pituitary tumours. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 371-379.
13. Hofland LJ, VanDer Hoek J, Van Koestveld PM et al. The novel somatostatin analog SOM230 is potent inhibitor of hormone release by growth hormone and prolactin-secreting pituitary adenomas *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1577-1585.
14. Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR et al. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. *Pituitary* 2009; 12: 186-189.
15. Colao A, Loche S, Cappa M et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2777-2780.
16. Colao A, Loche S. Prolactinoma in children and adolescents. *Endocr Dev* 2010; 17: 146-159.
17. Colao A, Di Sarno AD, Cappabianca P. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 325-331.
18. Colao A, Di Sarno, Landi ML et al. Macroprolactinomas shrinkage during cabergoline treatment is greater in naïve patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2247-2252.
19. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinomas patients. *Pituitary* 2005; 8: 43-52.
20. Molitch ME. The cabergoline-resistant prolactinoma patient: new challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4643-4645.
21. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia; prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5256-5261.
22. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suarez M, Sobardo P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 261-267.
23. Mancini T, Casanueva FF, A Giustina. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 67-99.
24. Hontges, Sarkar DK. Transforming growth factor-beta regulation of estradiol-induced prolactinomas. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 340-363.

Correspondencia:
Elisa Nishimura
E-mail: erinishimura@prodigy.net.mx