



Caso clínico

Prolactinoma resistente a bromocriptina y cabergolina. Reporte de un caso

Aldo Ferreira-Hermosillo,* Lizbeth Ramos-Bustamante,* Claudia Ramírez-Rentería,*
Moisés Mercado,* Victoria Mendoza-Zubieta*

Resumen

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios más frecuentes. Los agonistas dopaminérgicos (AD) son el tratamiento de primera elección. El objetivo del tratamiento es la restauración del eje gonadal y en forma adicional la prevención de las complicaciones neurológicas, principalmente la compresión del quiasma óptico y de los nervios craneales. Los prolactinomas pueden presentar resistencia a AD, lo que se define como ausencia de normalización de la PRL y la falta de reducción en un 50% del tamaño del adenoma, después del uso de más de 3 mg semanales de cabergolina durante 4 meses. Los mecanismos implicados en la resistencia no han sido bien dilucidados, algunas teorías incluyen la disminución en la transcripción del gen que codifica al receptor dopaminérgico D2 (DRD2), o bien alteraciones postreceptor. La cabergolina es el AD más efectivo; sin embargo, un 5 al 15% de prolactinomas pueden ser resistentes a este fármaco; tumores que no responden a bromocriptina con frecuencia responden a cabergolina. La presencia de resistencia a ambos AD es un gran reto. Los tumores invasores resistentes pueden ser candidatos a tratamiento quirúrgico, radioterapia, y/o manejo combinado con análogos de la somatostatina o quimioterapia con temozolomida, aunque aún no se ha demostrado la eficacia de este último medicamento.

Palabras clave: Prolactinomas, agonistas dopaminérgicos, cabergolina.

Abstract

Prolactinomas are the most common pituitary tumors. Dopamine agonists (DA) are the treatment of first choice. The goal of treatment is the restoration of the gonadal axis, and the prevention of neurological complications, particularly cranial nerve and chiasm compression. Resistance to AD is defined as inability to normalize PRL levels and the lack of tumor shrinkage by 50% after 4 months of treatment with cabergoline at doses 3 mg per week or more. The mechanisms involved in DA resistance are not well understood but some theories point towards the reduction in the transcription of the gene that encodes the dopamine receptor D2 (DRD2), as well as to post-receptor abnormalities. Cabergoline is the most effective DA, however 5 to 15% of prolactinomas may be resistant to this drug; tumors that do not respond to bromocriptine often respond to cabergoline. The presence of resistance to both DA is a great challenge. Resistant and invasive tumors may be candidates for surgical treatment, radiation therapy, somatostatin analogues or chemotherapy with temozolomide, though the effectiveness of this last has not been proved yet.

Key words: Prolactinomas, dopamine agonists, cabergoline.

Introducción

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes, con una prevalencia de 60 a 100 por millón de habitantes.¹⁻³ Típicamente son lesiones benignas, que por su tamaño se clasifican como microprolactinomas (< 1 cm), macroprolactinomas (> 1 cm) o macroprolactinomas gigantes o invasores (> 4 cm y/o invasión de senos cavernosos o del tercer ventrículo).¹⁻³ La hiperprolactinemia se

manifiesta clínicamente en la mujer como oligo o amenorrea, infertilidad y galactorrea, así como disminución en la densidad mineral ósea secundaria al hipoestrogenismo. En los hombres, las manifestaciones clínicas pueden ser más sutiles, lo que conlleva a un retraso en el diagnóstico; generalmente se presentan con datos de hipogonadismo hipogonadotrópico, particularmente disfunción sexual.¹⁻³ En contraste con las mujeres que generalmente presentan microadenomas, la mayoría de los hombres presentan ma-

* Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Fecha de recepción: 10-Noviembre-2011

Fecha de aceptación: 10-Diciembre-2011

croadenomas con manifestaciones de compresión a estructuras adyacentes como cefalea y afeción campimétrica.¹⁻³

Los agonistas de la dopamina (AD), como la bromocriptina (BRC) y la cabergolina (CBG), son el tratamiento primario de elección tanto para los microadenomas como para los macroadenomas. Estos medicamentos inhiben la secreción de PRL y reducen el volumen tumoral. Normalizan rápidamente los niveles de PRL en un 70 a 100% en los microprolactinomas y en el 67 al 88% de los macroprolactinomas; se restablece la función reproductiva, se resuelve la galactorrea y disminuye el tamaño del tumor en la mayoría de los pacientes.^{3,4} Molitch definió como resistencia a AD a la ausencia de normalización de la PRL y la falta de reducción en un 50% del tamaño del adenoma.^{4,5} La prevalencia de esta resistencia difiere entre cada fármaco AD y depende de las características del adenoma (macro y microadenomas). Se ha descrito una resistencia del 25 al 50% en los pacientes tratados con BRC y sólo en 5 al 15% de los tratados con CBG.^{5,6}

A continuación se describe el caso de un paciente con una presentación inusual de prolactinoma de difícil control.

Descripción del caso

Hombre de 40 años de edad, sin antecedentes de importancia. Refirió cefalea de predominio frontal y de intensidad moderada, ocasional, afeción progresiva de campos visuales llegando a la amaurosis de ojo izquierdo y hemianopsia temporal del ojo derecho. A lo anterior se le agrega fatiga, astenia, adinamia y disminución de la libido. Acudió a valoración por oftalmólogo, quien detectó por fondo de ojo atrofia de la papila izquierda y solicitó tomografía computarizada (TC), ésta reportó lesión selar con invasión supraselar y áreas quísticas. Debido a lo anterior, se solicitó resonancia magnética nuclear (RMN), en la cual se evidenció lesión tumoral hipofisaria con extensión

supraselar de intensidad heterogénea, de 59 x 56 x 54 mm [anteroposterior (AP), cefalocaudal (CC) y transversal (T)], compresión y desplazamiento cefálico del quiasma óptico, invasión del piso del tercer ventrículo y sistema ventricular a nivel de las astas superiores y parénquima frontal, por lo que fue enviado a valoración por nuestro servicio. Durante su primera valoración se encontró con niveles de PRL de 1440 ng/mL (4.10-18.40 ng/mL), cortisol 1 µg/dL (5-25 µg/dL), T4L 1 ng/dL (0.93-1.70 ng/dL), TSH 0.412 µU/L (0.27-4.2 µU/L), FSH 1.6 mUI/mL (1.5-12.4 mUI/mL), LH 2.3 mUI/mL (1.4-8.6 mUI/mL), testosterona 77 ng/dL (245-1600 ng/dL). Se inició manejo con prednisona 5 mg c/24h, levotiroxina 100 µg c/24h y BRC por la noche en forma progresiva hasta llegar a 7.5 mg c/24h.

Evolución

El paciente continuó con niveles elevados de PRL (Figura 1), a pesar de que la dosis de BRC se incrementó hasta nueve tabletas por día (22.5 mg), sin disminución del tamaño tumoral, ni normalización de la PRL, por lo que se decidió tratamiento quirúrgico. La resección del tumor se efectuó por vía transcraneal, con reporte histopatológico que mostró adenoma hipofisario acidófilo con inmunohistoquímica positiva para PRL. El paciente presentó como complicación diabetes insípida transitoria. Cuatro meses después del procedimiento se realizó nueva RMN, en la que se encontró lesión residual de 30 x 20 mm (AP y CC), cabalgando los nervios ópticos; con concentración de PRL de 1470 ng/mL, por lo que se inició tratamiento con CBG 3 mg/sem. A pesar de dicho tratamiento, el paciente no presentó disminución del tamaño tumoral (Figuras 2 y 3) y persistió con niveles de PRL superiores a 1,500 ng/mL. Meses después presentó cefalea holocraneana de predominio occipital, náusea y vómito de contenido gástrico, por lo que se realizó TC de cráneo que mostró hidrocefalia secundaria y se

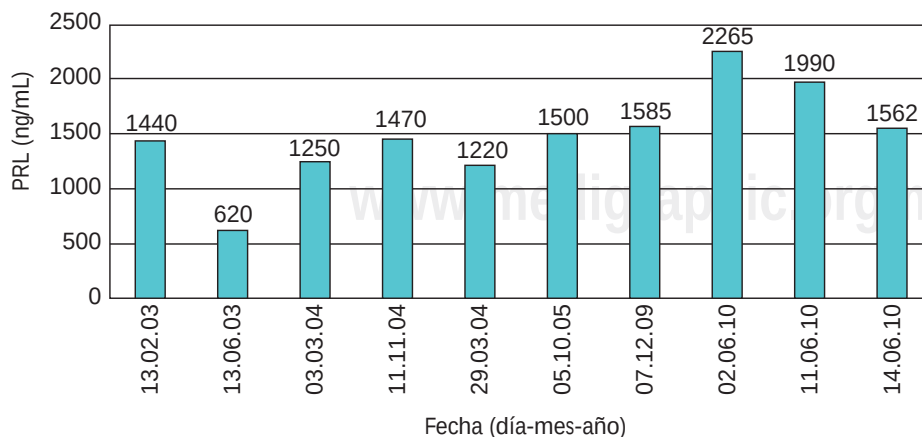


Figura 1. Evolución de los niveles de prolactina. Se aprecia que los niveles de prolactina se encuentran por arriba de los 500 ng/mL, aun con manejo quirúrgico y medicamentos a dosis máximas.

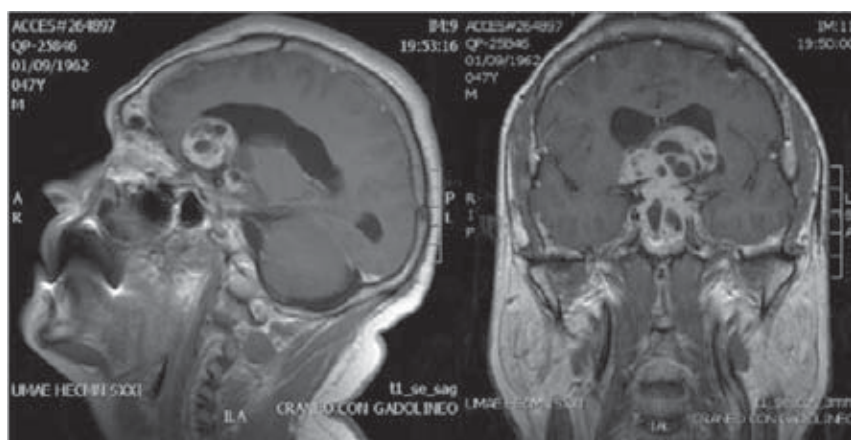


Figura 2. RMN de cráneo (2008), corte sagital y coronal en T1 con gadolinio.

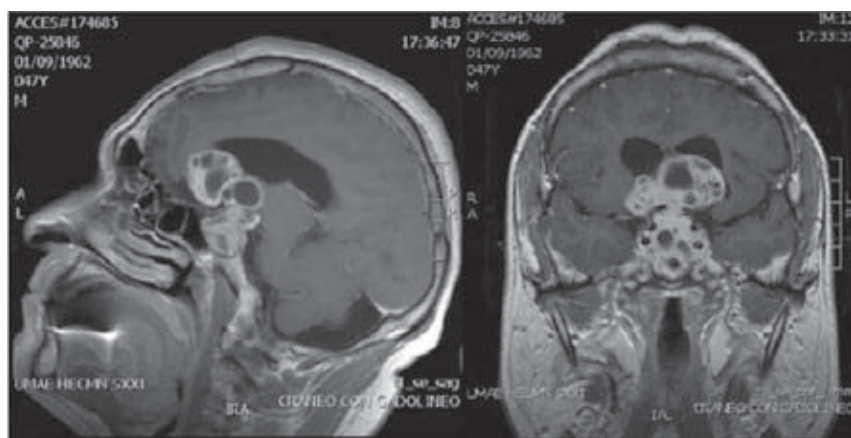


Figura 3. RMN de cráneo (2010), corte sagital y coronal en T1 con gadolinio.

intervino para derivación ventrículo-peritoneal con válvula de presión. Posteriormente, se realizó nuevamente cirugía de desmasificación en la que se resecó la lesión de manera parcial, con complicaciones postoperatorias de hematoma epidural y hemiparesia izquierda. En la última evaluación el paciente se encontró con amaurosis izquierda, PRL 2,265 ng/mL, testosterona 163 ng/dL y T4L 1.3 ng/dL.

Discusión

La afección campimétrica, la cefalea y el hipogonadismo son las formas de presentación más frecuentes del prolactinoma en los hombres.¹⁻³ El hallazgo de lesiones hipofisarias de manera incidental se encuentra hasta en el 10% de la población. En nuestro paciente el diagnóstico se realizó al ser valorado por la severa afección de los campos visuales. Dentro de los tumores hipofisarios, el prolactinoma es el tumor secretor más frecuente.¹⁻³ El diagnóstico se basa en

la demostración de niveles elevados de PRL y la presencia de tumor hipofisario por RMN. Es importante considerar que otras lesiones hipotálamo-hipofisarias pueden elevar los niveles de PRL por compresión del tallo hipofisario como son: los craneofaringiomas, metástasis de cáncer de mama, neurinomas, gliomas, cordomas, enfermedades infiltrativas y adenomas hipofisarios de otra estirpe, sin embargo éstas no suelen elevar los niveles de PRL a más de 100 ng/mL.¹⁻³ Los antipsicóticos o la metoclopramida pueden aumentar los niveles de PRL a más de 200 ng/mL con manifestaciones clínicas semejantes al prolactinoma, sin efecto de masa tumoral.¹⁻³

Los prolactinomas generalmente responden a los AD como bromocriptina o cabergolina los cuales normalizan los niveles de PRL, restauran la función reproductiva, re- vierten la galactorrea y disminuyen el tamaño tumoral; de tal forma que hasta el 80% de los microprolactinomas y el 71% de los macroprolactinomas pueden desaparecer en un

lapso de semanas.⁴ Entre los criterios de remisión después de 2-3 años de tratamiento se encuentran: concentración de PRL sérica normal y ausencia de tumoración o disminución del tamaño tumoral a menos del 50%; aun así, la hiperprolactinemia recurre en el 36% de los pacientes con macroprolactinoma a los 12-18 meses y 50% a los 96 meses después de suspender el AD.^{2,3}

Pellegrini et al. en 1989 establecieron por primera vez el concepto de resistencia a AD. Molitch^{4,5} ha propuesto uniformar esta definición, los criterios actuales incluyen una falta en la normalización de las concentraciones de PRL y en la reducción del tamaño tumoral en 50%, a pesar del tratamiento con BRC 15 mg/día o CBG 3 mg/semana por más de tres meses.^{5,6}

Los mecanismos implicados en la resistencia no han sido bien elucidados, algunas teorías incluyen la disminución en la transcripción del gen que codifica al receptor dopaminérgico D2 (DRD2), o bien una disminución en la proteína G que acopla al DRD2 con la adenilciclasa, disminuyendo la capacidad de la dopamina de inhibir la secreción de PRL. Otros autores sugieren otros genes implicados como el del factor de crecimiento nervioso β (NGF β) y su receptor (NGFR), la proteína neurotrópica que promueve el crecimiento y diferenciación de los nervios periféricos. Además, se ha propuesto a genes como el PPTG1 (gen transformador de tumor hipofisario), en el desarrollo de agresividad tumoral y resistencia a dopaminérgicos.^{7,8} En cuanto al diagnóstico diferencial en los prolactinomas resistentes a AD, también es importante considerar la falta de apego al tratamiento, el inicio de terapia de sustitución gonadal, o los cada vez más raros casos de carcinoma hipofisario.

Los estudios de Delgrange et al.⁸ y Ono et al.⁹ encontraron similitudes entre los pacientes definidos como resistentes al tratamiento. Con base en esto se ha propuesto que los factores de riesgo para dicha resistencia son: sexo masculino, edad entre 30-40 años, el tamaño tumoral, el grado de invasión a estructuras adyacentes y la prolongación en el tiempo de normalización de los niveles de PRL.

No existen algoritmos definitivos en cuanto al tratamiento; sin embargo, algunas revisiones sugieren inicialmente el cambio a otro AD, de tal forma que si el paciente ya se trató con dosis máximas de BRC (15 mg/día), puede cambiarse a manejo con CBG o quinagolida. Se ha propuesto como dosis máxima de estos medicamentos 3 mg/sem y 300 μ g/día, respectivamente, debido a que los niveles superiores no aumentan la respuesta e inclusive pueden incrementar

el factor de riesgo de insuficiencia valvular. En caso de que el paciente cumpla con criterios de resistencia a AD, se requiere valoración del procedimiento quirúrgico. Cabe mencionar que, como es el caso de nuestro paciente, en algunos casos a pesar del manejo quirúrgico se observa el recrecimiento de la tumoración, por lo cual está indicada la radioterapia y en algunos casos el manejo combinado con análogos de la somatostatina o la quimioterapia con temozolomida, aunque aún no se ha demostrado la eficacia de este último medicamento.

Referencias

1. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8: 3-6.
2. Klibanski A. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1219-1226.
3. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 67-99.
4. Gillan MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
5. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005; 8: 43-52.
6. Molitch ME. The cabergoline-resistant prolactinoma patient: New challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4643-4645.
7. Passos VQ, Fortes MA, Gianella-Neto D, Bronstein MD. Genes differentially expressed in prolactinomas responsive and resistant to dopamine agonists. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 163-170.
8. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: A study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 747-752.
9. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4721-4727.

Correspondencia:

Aldo Ferreira-Hermosillo
Hospital de Especialidades.
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Cuauhtémoc Núm. 330,
Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc,
06720, México, D.F.
Tel. 5627-6900 Ext. 21551-2