

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tumores hipofisarios productores de prolactina

Ariel Skorka D, Sócrates Aedo M, Cristina Iribarra A.

RESUMEN

La mayoría de los tumores hipofisarios productores de prolactina son benignos y pueden ser un hallazgo incidental en pacientes sanos. El manejo de primera línea es farmacológico con agentes dopaminérgicos tanto en macroprolactinomas, como en microprolactinomas, debido a su efectividad demostrada para controlar los síntomas y también para disminuir el tamaño tumoral. Se puede plantear un manejo expectante y seguimiento con prolactina plasmática en microadenomas asintomáticos. No hay contraindicación para el embarazo y la terapia con bromocriptina es segura durante este periodo. La cirugía trasfenoidal tiene indicaciones precisas, y no se debe plantear como terapia de primera línea. El uso de radioterapia es excepcional, y no ha demostrado resultados promisorios como para extender su uso.

Palabras claves: Tumores hipofisarios, macroadenomas, microadenomas, hiperprolactinemia.

SUMMARY

Most prolactin producing pituitary tumors are benign and can be an incidental finding in healthy patients. The first line of treatment is with dopaminergic agents in macroprolactinomas, as in, microprolactinomas because of its demonstrated effectiveness in controlling symptoms, and also to decrease tumor size. One might consider an expectant management and monitoring with plasma prolactin in asymptomatic microadenomas. There is no contraindication for the use of bromocriptine in pregnancy, been safe during this period. The trans-sphenoidal surgery has precise indications and should not qualify as first-line therapy. The use of radiotherapy is rare, and has not shown promising results for extending its use.

Key words: Pituitary tumors, macroadenomas, microadenomas, hyperprolactinemia.

Departamento de Obstetricia y Ginecología Campus Oriente de Peñalolén, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia: Dr. Ariel Skorka D. Av. Las Torres 5100 Peñalolén, Santiago, Chile. E mail: arielskorka@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

Los tumores hipofisarios productores de prolactina, al igual que otros tumores pituitarios, surgen de la expansión monoclonal de una sola célula que ha experimentado presumiblemente una mutación somática¹. El gen de la transformación de tumor de la hipófisis se sobreexpresa en la mayoría de los tumores hipofisarios productores de prolactina².

Se han encontrado adenomas hipofisarios asintomáticos hasta en 11% de la población asintomática en autopsias. Con una relación mujer/hombre casi 10/1. Siendo en su mayoría tumores de lento a nulo crecimiento; el hallazgo de malignidad muy poco frecuente, asociándose a mal pronóstico, una prolactina plasmática mayor a 1.000 ng/mL³.

Los adenomas lactótrofos son relativamente comunes ya que representan aproximadamente de 30% a 40 % de todos los adenomas hipofisarios clínicamente reconocidos. El diagnóstico se realiza con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres, especialmente entre las edades de 20 y 40 años, probablemente debido a las alteraciones de la menstruación secundarias a la hiperprolactinemia⁴. La incidencia y prevalencia se estima respectivamente en 6 a 10 casos y 60 a 100 casos por millón⁵.

Los prolactinomas se clasifican según el tamaño; microadenomas son menores de 10 mm de diámetro y macroadenomas de 10 mm o más. Los niveles séricos de prolactina en los pacientes con prolactinomas son generalmente proporcionales a la masa tumoral. Niveles de prolactina por sobre los 250 ng/mL son más frecuentes en pacientes con macrolactinomas^{3,6}.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y signos se derivan de los efectos secundarios a la hiperprolactinemia, y de los efectos de masa ocasionados por la expansión tumoral. El aumento de la prolactina plasmática induce galactorrea e hipogonadismo hipogonadotrópico debido a un efecto inhibitorio sobre la GnRH hipotalámica. En los niños se presenta como un hipogonadismo primario con retraso de la pubertad, y en mujeres en edad fértil, con oligomenorrea, galactorrea e infertilidad. Es importante considerar que debido a que la sintomatología es mayor en mujeres, éstas tienden a consultar de forma más precoz que los hombres⁷.

ESTUDIO

Para iniciar el estudio en estos pacientes, lo primero que se debe realizar es una anamnesis cuidadosa con el fin de

orientar el estudio según las posibles causas que explican el cuadro clínico de la paciente⁸.

La evaluación de la hiperprolactinemia comienza con la consideración de causas fisiológicas, como por ejemplo el embarazo en las mujeres en edad fértil. Los niveles de prolactinemia se pueden elevar hasta 200 ng/mL durante el embarazo, normalizándose dentro de aproximadamente 6 meses después del parto. La elevación de los niveles de prolactina puede ocurrir también en pacientes con insuficiencia renal o hepática (debido a la reducción de la depuración de esta hormona), hipotiroidismo, estimulación neurogénica secundaria a lesiones de la pared torácica, o transitoriamente, con la estimulación del pezón. Es importante mencionar que la secreción de prolactina se encuentra bajo el control inhibitorio tónico por dopamina hipotalámica, y los niveles plasmáticos pueden estar aumentados por la presencia de tumores no productores, pero que comprimen el tallo pituitario. Hay medicamentos que interfieren con la secreción normal de dopamina hipotalámica, éstos incluyen antidepresivos, antipsicóticos, bloqueadores dopaminérgicos, algunos antihipertensivos, opiáceos y bloqueadores de los receptores H₂⁹.

Los exámenes de laboratorio iniciales deben incluir una prueba de embarazo, perfil bioquímico, hormona tiroestimulante (TSH) y t4 libre y mediciones de *pool* de prolactina cuyo valor normal se encuentra por debajo de 20 a 25 mg/ml, en los ensayos de uso común¹⁰.

Es importante considerar la presencia de autoanticuerpos antiprolactina y el efecto "Hook" que esto conlleva. Hasta en 16% de los pacientes, los anticuerpos contra la prolactina puede formar complejos de prolactina inmunoglobulina G (IgG) llamadas macrolactinas sin efecto biológico, cuya detección puede ser efectuada realizando precipitación de estos complejos en polietileno. La realización de esta técnica está indicada en macrolactinomas con niveles plasmáticos bajos de prolactina¹¹.

Una vez descartadas otras causas de hiperprolactinemia se debe realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio (Gd), tanto como para confirmar el diagnóstico de prolactinoma y precisar su tamaño, como también para descartar otros tumores del sistema nervioso central o del tallo pituitario¹². La RMN tiene una sensibilidad de 67%, y una especificidad de 80% para la detección de adenomas hipofisarios¹³, y su sensibilidad aumenta hasta 94% con el uso de Gd como medio de contraste, esto la hace superior a la tomografía axial computarizada para la detección de adenomas hipofisarios, cuya sensibilidad reportada, oscila entre 82% y 88%¹⁴.

Es importante considerar que la alta prevalencia de microadenomas hormonalmente inactivos (incidentomas) hasta en 10% de la población normal¹⁵. No se

puede excluir por completo la presencia de un microprolactinomas, ya que éste puede no evidenciarse por el límite de resolución del resonador¹⁶.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Tienen indicación de tratamiento los sujetos sintomáticos, portadores de un macroadenoma, o microadenoma en crecimiento, ya que los objetivos del tratamiento se basan en normalizar los niveles de prolactina, restaurar la función endocrino-gonadal y disminuir o evitar el crecimiento tumoral (macroadenomas). Dentro de las alternativas terapéuticas se encuentra el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos, tratamiento quirúrgico y radioterapia⁹.

El tratamiento médico es de primera línea tanto en macroadenomas como microadenomas productores de prolactina, en los primeros se inicia terapia con bromocriptina o cabergolina teniendo una tasa cercana al 70% de éxito, cuya mejoría clínica precede a la normalización de los parámetros de laboratorio, con una rápida mejoría de la visión, cefalea y masa ósea. Se realiza seguimiento con prolactina plasmática cada tres meses y con RMN con Gd cada 2 a 4 años³.

Respecto a los microadenomas es importante considerar que solo el 7% de ellos, sin tratamiento, progresa a macroadenoma, por ende en mujeres en edad fértil y con deseos de fertilidad el tratamiento puede incluir solamente agonistas dopaminérgicos, y en mujeres sin deseos de fertilidad, métodos anticonceptivos de tipo hormonales, o terapia de reemplazo hormonal, en mujeres en climaterio y con indicación de la misma. El seguimiento se realiza con mediciones de *pool* de prolactina plasmática cada año y con RMN con Gd cada dos o tres años inicialmente. Si se observa un tamaño constante, el seguimiento solo se realiza con mediciones de *pool* de prolactina plasmática anual⁹.

Durante el embarazo solo 2% de los microadenomas experimentan crecimiento, sin embargo, un 15% de los macroadenomas crecen significativamente, es por esto que se recomienda mantener el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en el caso de macroadenomas, y considerar suspender el tratamiento médico en microadenomas. La lactancia no está contraindicada, y se debe promover en el caso de los últimos³.

El manejo quirúrgico no está recomendado como terapia de primera línea ya que la respuesta de los micro y macroadenomas al tratamiento con agonistas dopaminérgicos puede llegar hasta a 90%, esta indicación se recomienda en los siguientes casos: persistencia de la hiperprolactinemia a pesar de tratamiento con agonistas dopaminérgicos, o ineffectividad de éstos para el control de síntomas neurológicos, y en caso de presentarse efectos secundarios importantes en pacientes con macroadenomas^{17,18}.

Por último, la radioterapia estaría indicada en pacientes con macroadenomas sintomáticos resistentes a tratamiento médico y quirúrgico. Tiene una baja efectividad logrando una normalización de los niveles plasmáticos de prolactina en 35% de los casos, e importantes y frecuentes complicaciones postratamiento¹⁹.

En resumen, la mayoría de los tumores hipofisarios productores de prolactina son benignos y pueden ser un hallazgo incidental en pacientes sanos. El manejo de primera línea es farmacológico con agentes dopaminérgicos tanto en macroprolactinomas, como en microprolactinomas, debido a su efectividad demostrada para controlar los síntomas y también para disminuir el tamaño tumoral. Se puede plantear un manejo expectante y seguimiento con prolactina plasmática en microadenomas asintomáticos. No hay contraindicación para el embarazo y la terapia con bromocriptina es segura durante este periodo. La cirugía trasfenoidal tiene indicaciones precisas, y no se debe plantear como terapia de primera línea. El uso de radioterapia es excepcional, y no ha demostrado resultados promisorios como para extender su uso.

BIBLIOGRAFÍA

- ALEXANDER JM, BILLER BM, BIKKAL H. Clinically non-functioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest* 1990; 86(1): 336-40.
- VLOTIDES G, EIGLER T, MELMED S. Pituitary tumor-transforming gene: physiology and implications for tumorigenesis. *Endocr Rev* 2007; 28(2): 165-86.
- MOLIATCH MR. Prolactin in Human Reproduction. En: Yen S, Jaffe R, Eds. *Reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*, 6th edition. Philadelphia: editorial Saunders Elsevier, 2009; 57-78.
- MINDERMANN T, WILSON CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(3): 359-64.
- CICCARELLI A, DALY A, BECKERS A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8(1): 3-6.
- MELMED S. Ed. *The Pituitary*. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2002; 575-660.
- COLAO A, SARNO AD, CAPPABIANCA P, BRIGANTI F, PIVONELLO R, SOMMA CD ET AL. Gender differences in the prevalence,

- clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(3): 325-31.
8. DI SARNO A, ROTA F, AURIEMMA R. An evaluation of patients with hyperprolactinemia: have dynamic tests had their day? *Journal of Endocrinological Investigation* 2003; 26(7 Suppl): 39-47.
 9. KLIBANSKI A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362(13): 1219-26.
 10. SCHLECHTE JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003; 349(21): 2035-41.
 11. HATTORI N, IKEKUBO K, ISHIHARA T, MORIDERA K, HINO M, KURAHACHI H. Effects of antiprolactin autoantibodies on serum prolactin measurements. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(5): 434-7.
 12. ST-JEAN E, BLAIN F, COMTOIS R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(3): 305-9.
 13. TABARIN A, LAURENT F, CATARGI B, OLIVIER-PUEL F, LESCENE R, BERGE J, ET AL. Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(3): 293-300.
 14. STADNIK T, SPRUYT D, VAN BINST A, LUYPAERT R, D'HAENS J, OSTEAUX M. Pituitary microadenomas: diagnosis with dynamic serial CT, conventional CT and T1-weighted MR imaging before and after injection of gadolinium. *Eur J Radiol* 1994; 18(3): 191-8.
 15. VERGES B, BOUREILLE F, GOUDET P, MURAT A, BECKERS A, SASSOLAS G ET AL. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France- Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endo Metab* 2002; 87(2): 457-65.
 16. NAIDICH MJ, RUSSELL EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(1): 45-79.
 17. BABEY M, SAHLI R, VAJTAI I. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary* 2011; 14(3): 222.
 18. KREUTZER J, BUSLEI R, WALLASCHOFSKI H . Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(1): 11-8.
 19. CASANUEVA FF, MOLITCH ME, SCHLECHTE JA. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(2): 265-73.