

Prolactinoma en una adolescente como causa de alteraciones visuales

Prolactinoma as the cause of visual alterations in a female adolescent

Daniela Henao-Vega,^I José Miguel Suescún-Vargas,^I Paola Victoria Pedraza-Flechas,^I Rocío del Pilar Pereira-Ospina^{II}

^IInstituto Roosevelt. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

^{II}Instituto Roosevelt. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: los prolactinomas corresponden a la mitad de las causas etiológicas de los adenomas de presentación en la población pediátrica, lo cual les proporciona una gran importancia para tenerlos como diagnóstico diferencial ante el estudio de un tumor hipofisario. Las alteraciones visuales no corresponden al síntoma más común, sin embargo, es necesario tenerlo presente, especialmente ante la identificación de un macroadenoma.

Presentación del caso: paciente femenina, de 16 años de edad, con un macroadenoma en estudio, que fue identificado como un macroprolactinoma. La sintomatología principal de consulta correspondió a alteraciones visuales y cefalea. Recibió tratamiento médico por Endocrinología Pediátrica con cabergolina, con estabilidad en el tamaño y características de la masa tumoral, y disminución de los niveles de prolactina sérica.

Conclusiones: en la población pediátrica los prolactinomas que producen afectaciones visuales son más frecuentes en el sexo masculino, sin embargo, también puede ocurrir en el femenino; su diagnóstico implica la realización de estudios de laboratorio especializados y neuroimágenes, así como la participación activa de Endocrinología Pediátrica. Se resalta la importancia del tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos, como la primera opción en esta entidad antes de plantear decisión quirúrgica, y es necesario un seguimiento médico cuidadoso al respecto.

Palabras clave: prolactinoma; adenoma; Pediatría; adolescente; trastornos de la visión.

ABSTRACT

Introduction: prolactinomas account for half of the etiological causes of presentation adenomas in the pediatric population, hence their important role as differential diagnosis in the study of a pituitary tumor. Visual alterations are not their most common symptom, but they should be borne in mind, particularly in the identification of a macroadenoma.

Case presentation: female 16-year-old patient with a macroadenoma under study which was identified as a macroprolactinoma. The main symptoms at presentation were visual alterations and headaches. She received medical treatment with cabergoline at the Pediatric Endocrinology service, achieving stability in the size and characteristics of the tumor mass, and a reduction in serum prolactin levels.

Conclusions: in the pediatric population, prolactinomas causing visual alterations are more common in males, but they can also occur among females. Their diagnosis includes specialized laboratory tests and neuroimaging, as well as the active involvement of the Pediatric Endocrinology service. Mention must be made of the medical treatment with dopaminergic agonists as the first choice for this condition before indicating surgery, and careful medical follow-up is required in this respect.

Key words: prolactinoma; adenoma; Pediatrics; adolescent; sight disorders.

INTRODUCCIÓN

Los prolactinomas corresponden a los tumores benignos secretores de hormonas más comunes de la hipófisis, y son derivados de las células lactotropas de la adenohipófisis; representan aproximadamente el 40 % de todos los tumores de hipófisis, y constituyen el 2 % de los tumores intracraneales, descritos desde los 2 a los 80 años de vida. La prevalencia de prolactinomas clínicamente aparentes es de 10 a 50 por 100 000 habitantes, y se presentan más frecuentemente en mujeres entre la 2ª y la 5ª década de la vida, muy pocos casos en niños y adolescentes.¹⁻³

Aproximadamente el 10 % de todos los tumores cerebrales pediátricos corresponden a masas que surgen en la silla turca y área paraselar, y corresponden a los prolactinomas al 50 % de los adenomas. De tal manera la gran mayoría de los adenomas de la hipófisis en los niños son funcionales, y son los prolactinomas los más comunes, seguido por los secretores de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y adenomas productores de hormona de crecimiento. Los adenomas no funcionantes de la hipófisis, secretores de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y adenomas secretores de gonadotropinas son poco comunes en niños.²

En relación con los síntomas neuro-oftalmológicos, presentes en el 7 % de las mujeres y 64 % de los hombres, la cefalea es el síntoma más común; sin embargo, su severidad generalmente no se relaciona con el tamaño del tumor o los niveles de prolactina, a diferencia de los defectos en el campo visual, que usualmente sí dependerán de su tamaño.³

Por estos motivos, se hace necesario establecer al momento del enfoque diagnóstico del prolactinoma, las diferentes alteraciones funcionales endocrinológicas y manifestaciones neurológicas que pueden ocurrir. A continuación, se presenta el caso de una adolescente con macroadenoma y alteraciones neuro-oftalmológicas. Teniendo en cuenta que dichas manifestaciones son de mayor prevalencia en pacientes masculinos, se puede retrasar la sospecha clínica de este diagnóstico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una adolescente de 16 años, sin antecedentes personales y familiares de importancia para la enfermedad actual, quien asiste a la consulta externa de Pediatría, y posteriormente es remitida a consulta especializada de Endocrinología Pediátrica, por sintomatología de 3 meses de evolución de cefalea hemicraneal derecha retrocular, de intensidad variable; y posteriormente, marcada disminución de la visión derecha y diplopía. En la revisión por sistemas se destaca amenorrea primaria y retraso puberal, relacionado con su historia ginecoobstétrica, que presenta menarquia ausente, adrenarquia a los 12 años, pubarquia a los 13 y telarquia a los 14 años. En el examen físico llamó la atención el hallazgo de hemianopsia temporal derecha, y su desarrollo Tanner es mamario III y púbico III.

Poseía carpograma reciente, con edad ósea de 10 años, sin correspondencia con su edad cronológica. La ecografía pélvica estuvo dentro de límites normales, así como las pruebas endocrinológicas de laboratorio, excepto la prolactina elevada, en valor de 4 754 ng/mL (tabla 1).

Tabla 1. Exámenes de laboratorio de la paciente

Paraclínicos	Valores	Rangos normales
FSH (hormona folículo-estimulante)	20,5	1,5-12,8 mIU/mL
T4L (tiroxina libre)	0,87	0,89-1,76 ng/dL
TSH (hormona estimulante de la tiroides)	2,52	0,5-4,8 uU/mL
ACTH (hormona adrenocorticotrópica)	12,5	6-48 pg/mL
Cortisol (am)	146	8-19 ug/dL
LH (hormona luteinizante)	0,20	0,1-12,0 mIU/mL
Estradiol	20,4	0,7-6,0 ng/dL
IGF1 (somatomedina C)	376	217-589 ng/mL
GH (hormona del crecimiento)	0,97	0-6 ng/mL
Cortisol (orina de 24 horas)	13,6	10-34 ug/24 horas
Glucemia (preprandial)	89	60-99 mg/dL
Prolactina (previa, sin tratamiento farmacológico)	4754	3-24 ng/mL
Prolactina (luego de un mes de tratamiento farmacológico)	197,3	3-24 ng/mL

En la tomografía axial computarizada (TAC) simple de cerebro se observó una masa selar de 24 x 22 mm en plano axial, ligeramente hiperdensa, con presión sobre el quiasma, y se descarta compromiso del seno cavernoso o carótida inferior, que se corresponde con el hallazgo de la resonancia magnética (RM) cerebral, también realizada, de macroadenoma hipofisario con efecto de masa sobre estructuras paraselares, que incluye el quiasma óptico, sin compromiso de senos cavernosos, con un diámetro de 29 x 32 x 20 mm, con contornos irregulares y pequeños componentes quísticos periféricos (*figura*).

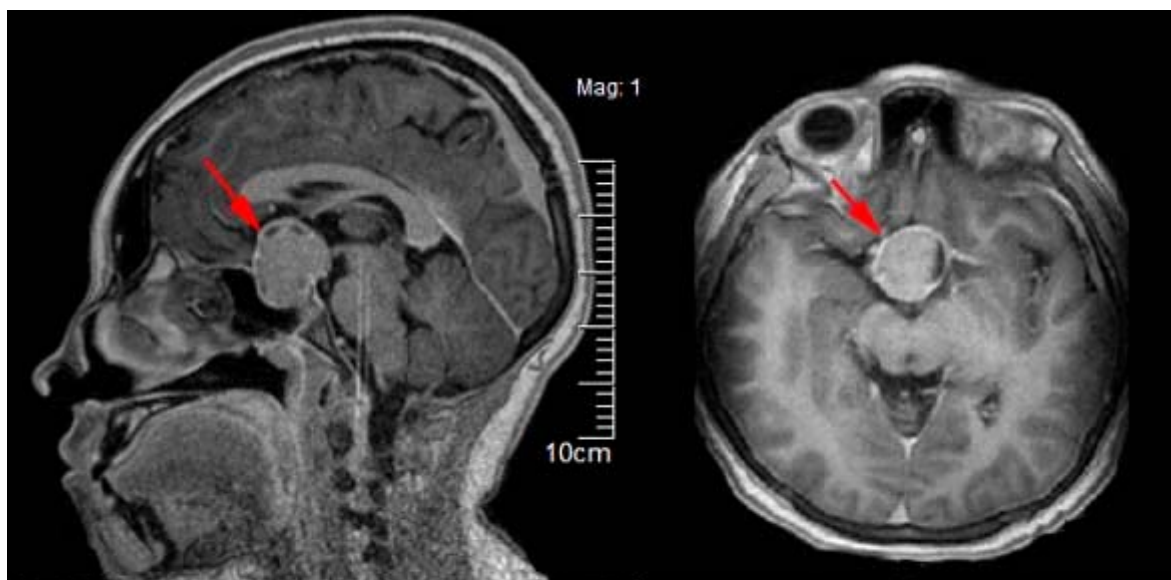


Fig. Las flechas señalan macroadenoma hipofisario de contornos irregulares con efecto de masa sobre estructuras paraselares, incluyendo el quiasma óptico, con diámetro 29 x 32 x 20 mm.

El servicio de Endocrinología Pediátrica realiza el diagnóstico de macroprolactinoma e inició tratamiento con cabergolina, previo ecocardiograma normal. Continuó en seguimiento al mes y a los 3 meses, en este último evento con RM cerebral de control, en la que se evidenció estabilidad en el tamaño y las características del macroadenoma, además de disminución en los niveles de prolactina. Se consideró aceptable la respuesta al tratamiento médico de esta entidad, y se solicitó campimetría para el control de los 6 meses.

DISCUSIÓN

Existen diferentes causas de hiperprolactinemia, como las fisiológicas, idiopáticas y alteración de las vías dopaminérgicas hipotálamo-hipófisis, sea por medicamentos, enfermedades sistémicas, o tumores secretores de esa hormona. Entre los diferentes estados fisiológicos que puede causar hiperprolactinemia se describen el embarazo, la lactancia, el estrés, el ejercicio y el sueño. Son variados los medicamentos relacionados, pero los más frecuentemente asociados son los neurolepticos y antipsicóticos. Las enfermedades sistémicas que pueden presentar esta alteración son la insuficiencia renal o hepática, el hipotiroidismo primario y la enfermedad de Cushing, entre otras.¹

Las bases embriológicas y moleculares del prolactinoma, comienzan de la teoría que los subtipos de adenomas surgen de un remanente epitelial de la bolsa de Ranke. Los adenomas de la hipófisis corresponden a neoplasias monoclonales benignas derivadas de células adenohipofisarias. Una de las teorías de la diferencia en la biología tumoral entre los dos géneros, es la que describe que, aunque los hombres tienen menores niveles de estrógeno que las mujeres, sus tumores presentan más receptores a estas hormonas. Los adenomas hipofisarios son familiares en cerca del 5 % de los casos, y se conoce que están asociados con neoplasias endocrinas múltiples tipo I y mutaciones en la línea germinal, y producen un defecto en la supresión de tumores que ocasiona una predisposición a la formación de adenomas.^{2,3}

En niños y adolescentes los síntomas del macroadenoma dependerán del género, edad, tamaño, secreción y ubicación del tumor, que varía desde manifestaciones por aumento en la presión intracraneal, a síntomas por exceso de prolactina.^{2,3}

Los prolactinomas se presentan principalmente en mujeres, y tienden a cursar con galactorrea y amenorrea. En la población pediátrica las manifestaciones varían entre alteraciones funcionales, por elevación de prolactina (retraso en la pubertad en ambos sexos, amenorrea y galactorrea), y/o efectos de masa (cefalea, alteración de campo visual y desórdenes neurológicos). En niñas los síntomas están más relacionados con alteraciones hormonales que causan hipogonadismo hipogonadotrófico, con retraso en pubertad (48 %), amenorrea primaria (14-41 %) o secundaria (29-49 %), oligomenorrea (29 %), ginecomastia y/o galactorrea, esta última inconstante en Pediatría (30-50 %), a diferencia de los adultos (80 %). En niños hay una mayor prevalencia de macroadenomas, en comparación con las niñas, con mayor frecuencia de signos neuro-oftalmológicos (alteraciones visuales y/o cefalea), así como retraso puberal (17 %), hipogonadismo, ginecomastia (50 %) y galactorrea (50-75 %).^{2,3}

De igual manera, la hiperprolactinemia causa alteraciones del eje gonadotrófico, inhibe la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), y ocasiona un efecto inhibitorio directo en la función testicular y ovárica; además, se presenta una inhibición de la LH y genera amenorrea.³

El diagnóstico del prolactinoma requiere evidencia imagenológica de adenoma hipofisario y análisis de laboratorio con hiperprolactinemia, una vez se hayan descartado otras causas potenciales de elevación de la prolactina. La TAC y la RM se usan para detectar masas en la hipófisis, con una alta sensibilidad para la detección de prolactinomas, clasificados en microprolactinomas < 1 cm y los macroprolactinomas > 1 cm, teniendo en cuenta que cuando son > 4 cm se denominan prolactinomas gigantes. En pacientes con macroprolactinomas, estudios de campo visual deben ser realizados ante la posibilidad de compromiso de la vía óptica.²⁻⁵

En relación con los estudios de laboratorio, se debe conocer que la muestra se puede tomar en cualquier momento del día, teniendo en cuenta que los niveles por encima del límite superior normal realizan el diagnóstico, cuya confirmación va a suceder, sobre la base de la respuesta a la terapia con medicamentos, la cual busca la normalización en los niveles de prolactina y disminución del tamaño del tumor.³

Los objetivos del tratamiento del prolactinoma son: asegurar un desarrollo normal de la pubertad, restaurar y/o mantener una adecuada función gonadal, disminuir tamaño del tumor, alcanzar un adecuado pico de masa ósea y asegurar la fertilidad.³

El tratamiento médico tiene como terapia de elección a los agonistas dopaminérgicos (tabla 2), que actúan mediante la unión a los receptores de dopamina expresados en las células lactotropas de la hipófisis, y producen la inhibición de síntesis y de secreción de prolactina. Se prefiere el uso de cabergolina, frente a las otros existentes, porque muestra mayor eficacia en su acción (90 %) y menos efectos adversos, dada su mayor afinidad a los sitios de unión de los receptores de dopamina.¹⁻⁴

Tabla 2. Medicamentos agonistas dopaminérgicos

Nombre	Dosificación
Cabergolina	Inicial: 0,25-0,5 mg/semana Rango usual para dosis de mantenimiento: 0,25-3 mg/semana Casos excepcionales: 11 mg/semana
Bromocriptina	0,625-1,25 mg/día Rango usual para mantenimiento: 2,5-10 mg/día

Entre los factores limitantes del tratamiento médico, se encuentran la intolerancia al fármaco y/o el desarrollo de resistencia por el tumor. Los principales efectos adversos son gastrointestinales, como náuseas y vómitos, generalmente transitorios; cardiovasculares, como hipotensión ortostática en el 5 % de los pacientes en el inicio de la terapia; y neurológicos, como la exacerbación de una psicosis preexistente.³

Ante el seguimiento de la terapia con agonistas de dopamina, deben tenerse en cuenta las recomendaciones siguientes:^{1,3}

- Medida de prolactina 1 mes después del inicio de la terapia para ajustar la dosis.
- Repetir RM de 3 meses a 1 año, dependiendo del tamaño tumoral, si la prolactina continúa alta, o aparecen nuevos síntomas.
- Evaluación del campo visual en pacientes con macroadenomas en riesgo de comprometer el quiasma óptico.
- En pacientes con altas dosis por periodos prolongados, realizar ecocardiograma para evaluar valvulopatías, ya que se pueden presentar esas alteraciones.

El tratamiento con agonistas de dopamina puede ser suspendido en aquellos pacientes que han sido tratados por al menos 2 años, con prolactina normal y sin remanente de tumor visible en RM, teniendo seguimiento con prolactina cada 3 meses por el primer año, y luego anualmente.¹

En aquellos pacientes que no han alcanzado niveles deseables de prolactina o reducción significativa del tamaño del tumor con dosis estándar, se recomienda aumentar la dosis a la máxima tolerada, antes de referir el paciente a cirugía.^{1,4} Esta sería una opción en dependencia del tipo de tumor y la condición clínica; generalmente, se reserva para macroprolactinomas, casos en los que el tratamiento médico ha fracasado, o para emergencias neuroquirúrgicas.¹⁻³

Actualmente existen tratamientos experimentales, como análogos de somatostatina, moléculas híbridas, moduladores selectivos de receptores de estrógenos, antagonistas de receptores de prolactina y terapia génica, que aún se encuentran en desarrollo y requieren mayores estudios.⁵⁻⁷

La paciente descrita en el presente caso clínico, demuestra que se hace necesario realizar una exploración física completa, ya que gracias a ello se detectan las alteraciones visuales, que a pesar de no ser comunes particularmente en su género, orientan la realización de los estudios imagenológicos y la valoración endocrinológica, para posteriormente estudiar con paraclínicos de extensión y confirmar el diagnóstico de la existencia de un macroadenoma, y que este corresponde a un macroprolactinoma. Se logra así instaurar rápidamente el tratamiento farmacológico indicado, y se observa en el seguimiento periódico una aceptable respuesta a la terapia médica.

Agradecimientos

A la doctora *Mónica Cediél Echeverry*, por su apoyo en el seguimiento clínico especializado del paciente descrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Montori V, Schlechte J, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88.
2. Harrington M, Casella S. Pituitary tumors in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(1):63-7.
3. Fideleff H, Boquete H, Suárez M, Azaretzky M. Prolactinoma in Children and Adolescents. *Horm Res.* 2009;72:197-205.
4. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:267-78.
5. Glezer A, Bronstein M. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015;44(1):71-8.
6. Moraes A, Marques dos Santos C, Vieira L, Gadelha M. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol.* 2013;79:447-56.

7. Gillam M, Molitch M, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27:485-534.

Recibido: 2 de mayo de 2017.
Aprobado: 1º de junio de 2017.

Daniela Henao Vega. Instituto Roosevelt. Carrera. 4ª este (avenida Circunvalar) No. 17-50. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: danielahenaov1@gmail.com