

## PROLACTINOMAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Dr. Antonio de Arriba<sup>1</sup> / Dra. Mercedes Domínguez<sup>2</sup> / Dra. Isabel Cristina Cordeiro<sup>1</sup> / Dr. José Ignacio Labarta<sup>3</sup>

1. Pediatra. Hospital Obispo Polanco. Teruel

2. Pediatra. Hospital de Barbastro. Teruel

3. Jefe de Servicio Pediatría. Hospital Universitario Infantil Miguel Servet. Zaragoza

### RESUMEN

Entre las causas más frecuentes de hiperprolactinemia, encontramos el prolactinoma, el tumor hipofisario más frecuente, de naturaleza benigna y pequeño tamaño en el 90% de los casos. La no progresión de la pubertad es el cuadro clínico típico en niños; se acompaña de síntomas neurológicos cuando se extiende más allá de la silla turca, asociándose con la presencia de macroprolactinomas. La primera opción terapéutica es la farmacológica con dopaminérgicos, desbancando prácticamente a la cirugía debido a sus buenos resultados. En un 10-26 % de pacientes con hiperprolactinemia encontramos macroprolactina, un complejo monomérico de Prolactina e Inmunoglobulina G que presenta baja actividad biológica, sin producir los síntomas anteriormente descritos. Presentamos tres casos de hiperprolactinemia, dos macroprolactinomas (uno de ellos además asociado a macroprolactina) y un microprolactinoma.

### ABSTRACT

The prolactinoma is the most frequent pituitary tumor. The non-progression of puberty is the typical clinical in children. It presents neurological symptoms when there's extrasellar extension; it is associated with the presence of macroprolactinomas. The first therapeutical option is dopamine agonist drugs, thus surgery has been practically eliminated. The prevalence of macroprolactinemia is thought to be 10-26% of patients with hyperprolactinemia. Macroprolactin is a complex of monomeric immunoglobulin G-Prolactin that has low biological activity, without producing the symptoms described above.

We present three cases of hyperprolactinemia, two macroprolactinomas (one of them also associated with macroprolactin) and one of microprolactinoma.

### PALABRAS CLAVE

Prolactinoma, hiperprolactinemia, dopaminérgicos, macroprolactina.

### KEY WORDS

Prolactinoma, hyperprolactinemia, dopaminergic drugs, macroprolactin.

### INTRODUCCIÓN

La prolactina es una hormona sintetizada en la adenohipófisis que actúa sobre la glándula mamaria, los ovarios y los testículos. El hipotálamo regula la producción de prolactina mediante el factor inhibidor de la prolactina (PIF)<sup>1</sup>. Muchos factores estimulan la producción de prolactina y deben tenerse en cuenta en los pacientes que padecen un exceso de esta hormona en sangre o Hiperprolactinemia: el sueño, el ejercicio, el estrés; la succión de las mamas; algunos fármacos; el síndrome de ovario poliquístico; el hipotiroidismo primario; tumores u otras enfermedades que afectan al sistema nervioso central, entre los que destaca el pro-

lactinoma<sup>2</sup>.

El prolactinoma es el tumor hipofisario más frecuente (cerca de 50 % del total); es benigno y en el 90% de los casos es de pequeño tamaño. La magnitud de la hiperprolactinemia guarda cierta relación con el tamaño del prolactinoma<sup>3</sup>.

En ocasiones excepcionales se puede encontrar de forma casual un nivel elevado de prolactina, en personas asintomáticas, y esto puede ser debido a la presencia de un complejo monomérico de Prolactina e Inmunoglobulina G que presenta baja actividad biológica (macroprolactina) y que generalmente no se producen en un prolactinoma<sup>4</sup>.



Fig. 1. TAC cerebral: Macroprolactinoma.



Fig. 2. RMN Macroprolactinoma.

Se presentan dos casos de macroprolactinoma (uno de ellos además asociado a macroprolactina) y uno de microprolactinoma.

### CASO 1

Varón de 8 años<sup>9/12</sup> remitido para estudio por hermano afecto de síndrome de Klinefelter.

**Antecedentes:** parto eutócico a término con Peso Recién Nacido (RN): 3,980kg (P97), Longitud RN: 54cm (>P97), Perímetro Craneal RN: 36cm (P>97), Apgar 9/10; Talla padre: 178cm, talla madre: 173,2cm (menarquía 11 años), Talla genética: 182,1cm.

**Exploración Física** (8 años<sup>9/12</sup>): Talla: 147,2cm (>P97), Peso: 50,8kg (>P97), testes 2,5mL, pene longitud 4,8cm (P50), diámetro 5,4cm (P25-50), pubarquia I, axilarquia negativa. Edad ósea 86/12años (Pronóstico talla adulta=199,1 cm), cariotipo 46XY, bioquímica y función tiroidea normales.

Se objetiva inicio de pubertad (con testes de 4mL) a los 11 años, detención de su desarrollo desde entonces sin progresar, con velocidad de crecimiento baja (menor de 4 cm/año), por lo que se realiza estudio hipotálamo-hipofisario a los 12 años presentando nivel de prolactina de 1024,3ng/mL y control 2303,40ng/mL. Rx cráneo lateral: agrandamiento de la silla turca, erosión de clinoides. RMN: agrandamiento de silla turca con crecimiento de la parte sólida de 18x18x16mm. Fondo de ojo y campimetría normales. Se diagnostica de macroprolactinoma instaurándose tratamiento con Cabergolina 0,5 mg/semana (en

2 dosis), normalizándose los niveles en 13 días. Controles seriados de Prolactina normales en todo momento, normalizándose la RMN; dosis actual de Cabergolina 0,5 mg/semana, con adecuado desarrollo puberal.

### CASO 2

Mujer de 12 años<sup>10/12</sup> remitida por sobrepeso y posible bocio.

**Antecedentes:** parto normal a término. Peso RN: 4kg, Longitud RN: 54cm. Screening neonatal normal. Talla padre: 187cm, talla madre: 172cm (Menarquia a los 11 años), Talla genética: 173cm. Madre intervenida de by-pass gástrico por obesidad y de nódulo tiroideo. Padre y hermano obesos.

**Exploración Física** al inicio (12 años<sup>10/12</sup>). Talla: 162,4cm (P90-97), Peso: 70,300kg (>P97), IMC: 26,7 (P90-97). Bocio dudoso. Mamas estadio I de Tanner (grasa), pubes II-III de Tanner.

Presenta estudio analítico normal incluyendo función y ecografía tiroidea. A los 14 años<sup>6/12</sup> acude a urgencias por cefalea hemisférica derecha de 1 mes de evolución con presión ocular en ojo derecho de 5 días, visión borrosa y hemianopsia temporal del ojo derecho. Presenta exploración neurológica normal y en la oftálmica hemianopsia bitemporal mayor en ojo derecho. TAC craneal: adenoma hipofisario de 30 mm con algún área quística en su interior (Fig. 1). En la analítica solicitada presenta alfa-fetoproteína y beta-HCG negativos, con Prolactina de 3276 ng/mL. RMN: aumento de tamaño de la silla turca

ocupada por lesión sólida de contorno definido y lobulado de diámetro 25.7x28.9x15.4; se extiende a región supraselar comprometiendo el tallo hipofisario deformando el quiasma óptico (Fig. 2). Se inicia tratamiento con Cabergolina 0,5 mg/semana en 2 dosis. En uno de los controles se objetiva Prolactina de 1894,09 ng/mL con 65% de Macroprolactina (Prolactina activa 661,4 ng/mL). Posteriormente descenso progresivo en sucesivos controles.

### CASO 3

Mujer de 11 años remitida para estudio de talla baja y disminución de velocidad de crecimiento.

**Antecedentes:** talla padre 175,2cm, talla madre: 156,1cm (menarquia a los 14 años), Talla genética: 159,15cm. Parto normal a término. Peso RN: 2,870kg, longitud RN: 46,5cm.

**Exploración física** al inicio (11 años). Talla: 130,3cm (<P3), Peso: 26,6kg (<P3), velocidad de crecimiento 4,2 cm/año. Edad ósea: 9 años (pronóstico talla adulta 154,9cm). Mínimo botón mario derecho.

Se decide estudio hormonal, presentando déficit de hormona de crecimiento por lo que se inicia tratamiento sustitutivo. Estando asintomática, en control analítico se detecta Prolactina de 24,65 ng/mL; en control 52,56 ng/mL, por lo que se suspende tratamiento con GH (1 mes después de su inicio). RMN: hipófisis de morfología normal con pequeño nódulo de 3 mm de diámetro que no realza con contraste, sugestivo de microprolactinoma hipofisario (Fig. 3). Se inicia tratamiento con Cabergolina 0,5 mg/semana en 2 dosis presentando normalización de niveles de prolactina al mes de inicio de tratamiento. RMN a los 6 meses: normal. Hasta el último control presenta niveles de prolactina normales, aumento de la velocidad de crecimiento, talla en P3 y evolución de desarrollo puberal (Tanner 4).

### DISCUSIÓN

El cuadro clínico típico de sospecha de un prolactinoma en la mujer se compone de trastorno menstrual (generalmente amenorrea), esterilidad y galactorrea, y en el hombre de pérdida de libido e impotencia, mientras que en niños puede ser únicamente la no progresión de la pubertad; muy raramente se acompaña de síntomas neurológicos. Los macroprolactinomas son mayores de 10 mm y es la variedad más frecuente en el hombre; se extienden fuera de la silla turca y ocasionan

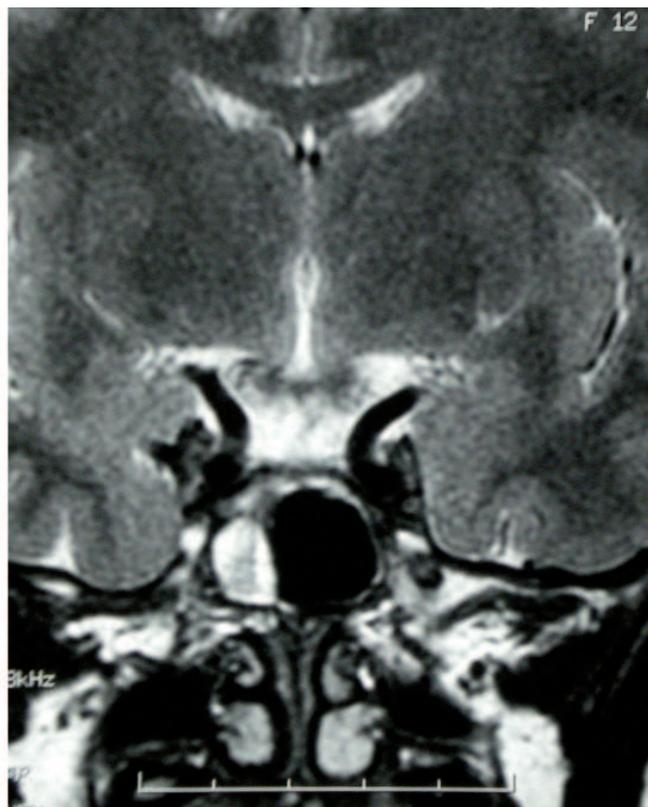


Fig. 3. RMN Microprolactinoma.

síntomas neurológicos, así como compromiso de la visión. La magnitud de la hiperprolactinemia guarda cierta relación con el tamaño del prolactinoma<sup>3</sup>. Como vemos en nuestros casos anteriormente expuestos, la no progresión de la pubertad obliga a descartar, entre otras causas, la presencia de un prolactinoma.

Pocas mediciones hormonales tienen el significado clínico que se observa con la prolactina. La técnica está bien estandarizada y presenta bastante fiabilidad; la muestra de sangre se puede obtener a cualquier hora del día y debido a las variaciones fisiológicas (efecto del ejercicio, alimentos, irritación de la pared costal) cuando se obtiene una cifra de prolactina por encima de lo normal, es necesario repetir el análisis. Niveles de prolactina superiores a 100 ng/mL son prácticamente diagnósticos de prolactinoma, siempre y cuando no existan embarazo y/o hipotiroidismo<sup>5</sup>. Varios fármacos pueden producir una moderada elevación en los niveles de prolactina, sin alcanzar los valores que se encuentran en prolactinoma; las drogas más comunes son metoclopramida, fenotiazinas, risperidona, verapamil, metildopa, reserpina y los inhibidores de MAO. En la clínica no tienen utilidad las pruebas dinámicas (provocativas o inhibitorias) como auxiliares diagnósticos. El examen de campos visuales

sólo se realiza en los casos de grandes tumores con extensión por encima de la silla turca y sospecha de compresión del quiasma óptico<sup>6</sup>.

En ocasiones excepcionales se puede encontrar de forma fortuita o incidental un nivel elevado de prolactina, en personas asintomáticas, aunque como observamos en uno de nuestros casos, es posible la asociación de ambos en un mismo paciente. El resultado es que los aparatos de medida de la Prolactina detectan grandes cantidades de ésta en la sangre, pero el paciente no tiene síntomas de hiperprolactinemia, ni se observa ningún tumor en la hipófisis<sup>7</sup>.

La identificación de macroprolactinemia como causa de hiperprolactinemia es importante y debe ser realizada para evitar confusiones diagnósticas. Fue descubierta hace más de una década como causa de hiperprolactinemia en mujeres, aunque hay pocos artículos sobre macroprolactinemia en la infancia. Es importante identificar esta entidad para evitar estudios innecesarios<sup>8</sup>. La macroprolactinemia es una entidad relativamente frecuente y de fácil detección mediante precipitación con polietilenglicol. Su prevalencia parece ser entre un 10 y 26% de pacientes con hiperprolactinemia<sup>9</sup>. A veces es una entidad que aparece en varios miembros de la misma familia. Una vez que tenemos el diagnóstico la terapia farmacológica no está indicada aunque el tratamiento con análogos dopaminérgicos puede ser beneficioso<sup>10</sup>. Esta macroprolactinemia no debe de ser confundida con los macroprolactinomas, que son adenomas de hipófisis de más de 10 mm, que producen gran cantidad de prolactina.

Los dopaminérgicos han revolucionado el tratamiento del prolactinoma y virtualmente han dejado fuera a la cirugía; así independientemente del tamaño del tumor, la primera opción terapéutica es la farmacológica<sup>11-14</sup>. Con los dopaminérgicos se consigue en poco tiempo restaurar el funcionamiento ovárico y corregir la esterilidad, incluso antes de que se normalice la concentración de prolactina; asimismo se consigue reducir el tamaño del adenoma. Los dopaminérgicos actúan sobre los receptores localizados en las células mamotrópicas de la hipófisis anterior y suprimen la síntesis y secreción de prolactina con la consecuente normalización del eje hipotálamo-gonadotrópico-ovárico. La acción dopaminérgica puede ocasionar efectos colaterales indeseables

como náusea, hipotensión arterial, constipación nasal, mareo y estreñimiento, los cuales no necesariamente corresponden con la dosis utilizada, pero sí se relacionan con el tipo de dopaminérgico. El fármaco modelo es la bromocriptina, sin embargo, no siempre es bien tolerado, por lo que se están utilizando otros agonistas, como la cabergolina que en diversos estudios ha demostrado tener más ventajas al compararlo con la bromocriptina. Está ampliamente documentada la superioridad de la farmacoterapia para el tratamiento de los prolactinomas; además la cirugía es raramente curativa, incluso en el caso de microadenoma<sup>15-16</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Argente J, Gonzalez-Parra S. La hipófisis anterior. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ªEd. Doyma. Barcelona, 2000: 574-5.
2. Schlechte JA. Prolactinoma. N Engl J Med 2003;349:2035-41.
3. Zárate A, Saucedo R, Basunto L. El manejo óptimo del prolactinoma. Gac Méd Méx vol.140 No. 5,2004.
4. Cabezas JM, Cabezas-Cerrato J. Manejo terapéutico de la hiperprolactinemia. RevEspPediatr2000;200:563-5.
5. Fernandez J. Evaluación diagnóstica del adenoma hipofisario. Medicine 2000; 15:835-41.
6. Ciriza C, Fernández AL, Díez A, et al. Macroprolactina como causa de hiperprolactinemia. Método de detección y caracterización clínica de la entidad en 39 pacientes. Rev Clin Esp. 2003;203:459-64.
7. Toldy E, Lócsei Z, Szabolcs I, et al. Macroprolactinemia. Endocrine 2003;22:267-73.
8. Tütüncüler F, Darendeliler F, Aygün M, Hekim N. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: a cause of hyperprolactinemia. Turk J Pediatr 2006;48:143-7.
9. Kubo T, Furujo M, Mori S, et al. An Infant Case of Macroprolactinemia with Transient Idiopathic Central Precocious Puberty. Endocrine Journal 2007;54:825-8.
10. Herrera JL. Manejo clínico de las hiperprolactinemias. Rev Clin Esp. 2001; 201:336-8 vol.201 núm 06.
11. Torres E, Mezquita P, Muñoz-Torres M, López F, Escobar-Jimenez F. Prolactinomas y síndromes hiperprolactinémicos. Medicine 2000;8:826-34.
12. Guillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of Prolactinomas. Endocrine Reviews

- 2006;27:485–534.
13. Bevan JS, Webster J, Hburke J, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-40.
  14. Tyson D, Reggiardo D, Sklar C, David R. Prolactin-secreting macroadenomas in adolescents. Response to bromocriptin therapy. *Am J DisChild* 1993;147:1057-61.
  15. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3180-6.
  16. Estopiñan V, Martínez JA, Formento M, López A. Convulsiones como primera manifestación de un macroprolactinoma gigante. *Endocrinología y Nutrición* 2001;48:26-7.