

PROLACTINOMA (Dra. Marta Luisa Motilla De la Cámara – Hospital General Universitario Gregorio Marañón)

I. PREGUNTAS

• CASO 1.

Mujer de 36 años con amenorrea secundaria, se le inicia el estudio y se observan dos niveles basales de prolactina de 160 y 129 ug/L (normal: <20 ug/L) por lo que se le realiza una RM donde se observa un macroadenoma hipofisiario quístico de 21 mm. ¿Es realmente un macroprolactinoma y como podría ser manejado?

• CASO 2.

Mujer de 47 años con amenorrea secundaria, galactorrea, cefalea y niveles de prolactina de 65 ug/L. En la RM se evidencia un tumor hipofisiario de 6 x 7 mm que conduce al diagnóstico de prolactinoma y se empieza tratamiento con Bromocriptina 2,5 mg/d. Después de varios años de tratamiento con Bromocriptina el tumor ha empezado a crecer convirtiéndose en un macroadenoma, aunque los niveles de prolactina ~~se mantienen dentro del rango de la normalidad~~ permanecen normales. ¿Debería cuestionarse el diagnóstico y tratamiento?

• CASO 3.

Varón de 16 años con pubertad precoz y ginecomastia, es diagnosticado de macroprolactinoma después de ver una prolactina basal de 1256 ug/L y un tumor hipofisiario de 25 x 20 x 22 mm. El paciente empieza tratamiento con Cabergolina a 0,5 mg/d pero muestra resistencia a la terapia ya que después de 18 meses, la masa persiste sin cambios a pesar de que sí se aprecia un descenso de la prolactina (36 ug/L). ¿Cómo debería tratarse este caso?

• CASO 4.

Mujer de 24 años con amenorrea secundaria, un tumor hipofisiario de 18 x 17 x 16 mm y niveles basales de prolactina de 655 ug/L. Desea quedar embarazada. ¿Cómo debería tratarse este caso?

II. ACTUALIZACIÓN

Os he marcado en negrita y subrayado las novedades o lo que me parecía interesante destacar. Recomiendo leer sobre todo el último apartado (prolactinoma y embarazo) que es donde creo que más han cambiado el manejo de estas pacientes.

PD: Se veía venir y como muchos de vosotros ya sospechabais, en el caso 3 hubo una errata: NO ES PUBERTAD PRECOZ...SE TRATABA DE UNA PUBERTAD RETRASADA.. ¿SERÁ QUE JUAN CARLOS QUERÍA LLAMAR VUESTRA ATENCIÓN? Muy buenas e ingeniosas las propuestas por si fuera una pubertad precoz..

SIGNIFICADO DEL PROBLEMA CLÍNICO.

Los prolactinoma son los tumores hipofisarios más frecuentes, con una prevalencia de entre 0,3-0,5/1000 habitantes en la población general. Presentan un predominio femenino y la edad media de aparición es a los 30 años. En los varones los tumores suelen ser grandes, con síntomas compresivos e invasivos y muchos de ellos tienen resistencia al tratamiento (Delgrange E. Characterization of resistance to the prolactin – lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. Eur J End. 2009; 160:747-752)

Aunque el diagnóstico es relativamente sencillo y la estrategia del tratamiento se encuentra bien definida en las guías (Melmed S. Casanueva FF, Hoffman AR. Et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:273-288), existe nueva información que podría afectar al manejo actual.

BARRERAS DE UNA BUENA PRÁCTICA CLÍNICA.

1. El diagnóstico de microprolactinoma en ocasiones no está bien sustentado y puede conducir a un inapropiado y prolongado tratamiento con agonistas dopaminérgicos.
2. En tumores grandes con niveles de PRL moderadamente elevados el diagnóstico diferencial podría ser difícil y un diagnóstico incorrecto podría acarrear un tratamiento inadecuado.
3. El manejo del prolactinoma durante el embarazo, la suspensión del tratamiento y el momento de la cirugía transfenoidal son aún materia de debate.
4. El manejo de los prolactinomas resistentes y/o agresivos son todo un reto.
5. Debe tenerse siempre en cuenta el riesgo de producir daño sobre las válvulas cardíacas con altas dosis de agonistas dopaminérgicos.

REVISIÓN DE LAS ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y/O MANEJO.

1. El diagnóstico de un prolactinoma está basado en niveles persistentemente elevados de prolactina (sin otra causa aparente) y una imagen sugerente en la RM, avalado por una respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos. El diagnóstico no suele ser definitivo debido a no se suele confirmar mediante inmunohistoquímica (como ya sabemos, no está indicado la toma de biospsias y la mayoría de ellos nunca son intervenidos).

1A Los síntomas de la hiperprolactinemia no son específicos de un origen tumoral y a veces la RM da resultados ambiguos, no son infrecuentes los incidentalomas hipofisarios no funcionantes y hay varias causas de hiperprolactinemia (por ejemplo la inducidas por fármacos)

Consejo: muchos prolactinomas presentan clínica compatible, además son visibles en la RM observando la diferencia característica de intensidad en T1 y T2 y los niveles de prolactina suelen estar por encima de dos o tres veces los valores de la normalidad (>250 en los macroprolactinomas).

La ausencia de uno o más de estos criterios también es compatible con un microprolactinoma pero se podrían considerar otras etiologías y se puede considerar el seguimiento analítico y del tamaño tumoral sin dar agonistas dopaminérgicos de forma inicial.

1B El diagnóstico de macroprolactinoma suele coincidir con valores >200 ug/L. En los pacientes intervenidos de macroadenomas no funcionantes usualmente pueden tener valores de prolactina <150 ug/L por efecto de compresión del tallo. El test de estimulación con TRH no suele ser muy útil en estas circunstancias.

Consejo: en caso de duda (macroadenoma quísticos o necróticos con niveles intermedios de PRL entre 100-200 ug/L), un ensayo con agonistas dopaminérgicos durante 3-6 meses podría ayudar al diagnóstico porque en la mayoría de los prolactinomas se vería una reducción del tumor.

1C El diagnóstico de prolactinoma gigante podría ser sorprendentemente tardío en algunos pacientes, debido al efecto prozona "hook" o "gancho" que mostraría unos falsos niveles bajos de prolactina por lo que se irían a cirugía (innecesaria en este caso) con el diagnóstico de un macroadenoma no funcionante.

Consejo: en los tumores grandes hipofisarios con una moderada elevación de prolactina se debería hacer un análisis con dilución de la muestra (habría que comentarlo a Nieves en hormonas)

2. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos es la piedra angular y la Cabergolina es la primera elección, porque es altamente eficaz y mejor tolerado. A menudo los tumores con extensión supraselar, incluso mejoran el campo visual entre un 80-90%

2A ¿Cuánto tiempo debe de ser continuado el tratamiento?

Al suspender el tratamiento se debe intentar tener las siguientes condiciones:

1. Tratamiento mínimo durante 2-3 años (probablemente más tiempo para los macroprolactinomas).
2. Unos niveles bajos de prolactina con dosis bajas de agonistas dopaminérgicos (<0,5 mg a la semana de Cabergolina)
3. Una reducción de más del 50% del diámetro máximo observado del tumor
4. No invasión del seno cavernoso

Cuando dichos criterios son encontrados, se ha observado una remisión prolongada en un tercio de los pacientes, más frecuente en aquellos con Cabergolina que con Bromocriptina y en el contexto de microprolactinomas. Como siempre estos pacientes deben de ser seguidos durante un periodo de tiempo prolongado.

La mayoría de las **recaidas** ocurren en el primer año de suspensión y el riesgo de recurrencia es principalmente por los niveles de prolactina durante el tratamiento y el tamaño de la masa residual. Se recomienda medir los niveles de prolactina después de un embarazo (y lactancia) antes de reiniciar tratamiento

Consejo: Considerar suspender los agonistas dopaminérgicos después de la menopausia o antes de uno a más embarazos, porque en dichas situaciones se ha visto la posibilidad de remisión.

2B ¿Qué se podría hacer con los casos de resistencia al tratamiento?

La **resistencia** se define como que no se logre normalizar los niveles de prolactina con máximas dosis de agonistas o que no se reduzca el tumor más de un 50%, ésta resistencia es rara en microprolactinomas y más frecuente en macroprolactinomas, en invasión tumoral y en hombres.

Se pueden considerar otras opciones en caso de resistencia al tratamiento:

1. Pasar a otro agonista (80% de pacientes resistentes a Bromocriptina podrían normalizar la prolactina con Cabergolina)
2. Incrementar la dosis de Cabergolina tolerable (se realizó un estudio donde se utilizaron dosis de hasta 12 mg por semana)
3. El mantener dosis de Cabergolina de hasta 3,5 mg a la semana podría hacer que la mitad de los pacientes controlaran los niveles después de 15 a 72 meses
4. Referir a los pacientes a neurocirugía
5. Considerar irradiación en los pacientes en que haya fallado el tratamiento quirúrgico y en los que tienen tumores agresivos

Consejo: La resistencia al tratamiento es a menudo asociada a tumores más agresivos. Aunque el riesgo de valvulopatía cardíaca se ha visto con dosis bajas de cabergolina (<1mg a la semana), el seguimiento ecocardiográfico está indicado en pacientes con necesidades crónicas de altas dosis de agonistas (seguimiento basal y cada dos años) (Valassi E, Clinical review: potential cardiac valve effects of dopamine agonist in hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 25:885-896)

3C: ¿Hay un lugar para la cirugía transesfenoidal?

El tratamiento neuroquirúrgico del prolactinoma es menos efectivo que el tratamiento médico y hay mayor recurrencia (10-50%). Pero podría ser considerada en los pacientes sintomáticos que no toleran o que no responden a la máxima dosis de agonistas. Una indicación pueden ser los pacientes jóvenes que no deseen tomar altas dosis de agonistas

Consejo: la remisión en los microprolactinomas es de un 70-90% y en los macroadenomas de 30-50%

4C: ¿Cómo deberían ser manejados los prolactinomas durante el embarazo?

Los prolactinomas son comúnmente responsables de anovulación e infertilidad en mujeres jóvenes y los agonistas permiten corregir los síntomas y embarazarse. Recientes datos en pacientes expuestos a Cabergolina durante el embarazo durante las primeras semanas en más de 800 pacientes indican que la Cabergolina es segura y en algunos estudios se les ha seguido hasta los 12 años. Por lo tanto el tratamiento no debe retirarse de forma preventiva a las mujeres que deseen embarazo.

Por otro lado el riesgo de crecimiento de un microprolactinoma durante el embarazo es muy bajo (3-5%) y está recomendado suspender el tratamiento cuando se confirma el mismo.

En las pacientes con macroprolactinomas no intervenidos o irradiados el riesgo de crecimiento es más alto (30%) y está recomendado el seguimiento cercano incluso con una RM sin contraste a los 5-6 meses o incluso antes si hay síntomas o alteraciones visuales. Si hay agrandamiento del tumor se recomienda restituir el tratamiento en vez de la cirugía

Consejo: Respecto a la lactancia, no hay datos que demuestren que se incremente el riesgo de crecimiento tumoral, así que puede estar indicada el tiempo que la paciente lo desee. Se ha observado que las pacientes con microprolactinoma o incluso con macroprolactinoma de tamaño moderado presentan remisión prolongada después de uno o más embarazos.

III. RESPUESTAS

• CASO 1.

Aquí se muestran dudas diagnósticas debido a que el tamaño del tumor no se correlaciona con los niveles de prolactina, por lo tanto cabría realizar un diagnóstico diferencial con una compresión del tallo por un tumor no productor de prolactina o con un macroprolactinoma con poca secreción de prolactina.

En esta paciente se realizó una campimetría que fue normal y un test de estimulación con TRH que mostró un incremento de PRL de 120 a 183 ug/L.

Se inició Cabergolina 0,5 mg dos veces por semana, al cabo de tres meses los niveles de prolactina eran de 6,8 ug/L y el tumor había disminuido un 25%. Después de 9 meses de tratamiento los niveles de prolactina eran de 1,2 ug/L y el volumen del tumor había disminuido hasta un 30% del inicial y según **las imágenes era altamente sugestivo de un macroprolactinoma quístico, que no suelen elevar la prolactina >250**. Posteriormente se controlaba con 0,25 mg de Cabergolina a la semana y el tumor disminuyó hasta un tamaño mínimo por lo que se consideró suspender el tratamiento.

• CASO 2.

En este caso se muestra el desafío diagnóstico ante la no concordancia de un buen control hormonal con agonistas dopaminérgicos y la expansión tumoral. El diagnóstico inicial debería ser siempre reevaluado en cada circunstancia.

La paciente fue intervenida realizándose una extirpación tumoral por vía transesfenoidal y el **diagnóstico anatomopatológico fue de un ACTH adenoma hipofisario silente con determinación de prolactina negativos y Ki67 de 2%**.

Niveles de PRL entre 50-100ug/L son típicos de causas secundarias (farmacológicas, traumatismo torácico, estrés grave, hipotiroidismo, SOP, compresión del tallo..) causas idiopáticas o algunos microprolactinomas.

• CASO 3.

Se cuestiona la aparición de resistencia al tratamiento con agonistas dopaminérgicos que aparece en algunos pacientes con macroprolactinomas. Muchos de estos pacientes son varones jóvenes con tumores invasivos

Tras 18 meses de tratamiento y tras conversar con la familia sobre la necesidad de cirugía, finalmente fue intervenido por vía transesfenoidal. Se trataba de un **macroprolactinoma invasivo**. Después de la misma la prolactina disminuyó a 11 ug/L. Desgraciadamente al año la prolactina se elevó de nuevo a 26 ug/L y a los dos años a 45 ug/L por lo que se reinició la Cabergolina a 0,25 mg a la semana con niveles de prolactina posteriores persistentemente normales.

• CASO 4.

Aquí se muestra el reto sobre el manejo de un macroprolactinoma de reciente diagnóstico y el deseo de embarazo de una mujer joven.

La seguridad y la eficacia de la Cabergolina durante una gestación temprana y el riesgo del crecimiento tumoral durante el embarazo deberían explicarse a la paciente.

Se aconsejó a la paciente esperar unos meses para embarazarse y se inició **Cabergolina** 0,25 mg 2 veces por semana y al mes a 0,5mg dos veces a la semana. Después de 4 meses los niveles de prolactina habían descendido a <1 ug/L y el tumor había disminuido de 18 a 13 mm. Tres meses después la paciente se quedó embarazada y se suspendió la Cabergolina. No hubo incidencias durante el embarazo ni durante los tres meses que duró la lactancia, tras la cual se reinició la Cabergolina a 0,5 mg a la semana por persistencia de hiperprolactinemia (56 ug/L) y adenoma residual (11 x 14 mm).

Tuvo dos embarazos más y en los que tomó Cabergolina hasta, por lo menos, la semana seis. Después del tercer embarazo los niveles de prolactina eran de 5,1 ug/L y en la RM únicamente se veía un pequeño nódulo residual de 4 mm, hipoecoico en T1 e hiperecoico en T2. El tratamiento médico fue suspendido y los niveles de prolactina posteriores fueron persistentemente normales.

IV. BIBLIOGRAFÍA

- <https://www.endocrine.org/~media/endosociety/Files/Publications/Clinical%20Practice%20Guidelines/Diagnosis-Treatment-of-Hyperprolactinemia.pdf>