Macroprolactinoma en adolescentes: respuesta al tratamiento con bromocriptina

María Loreto Reyes G.¹; Claudia Campusano M.²; Andreína Cattani O.²

Macroprolactinomas in children. Bromocriptine treatment

Macroprolactinomas appear to be rare in children and adolescents. In adults, bromocriptine therapy has shown successful results. Three adolescent patients with macroprolactinoma, their clinical courses and response to bromocriptine treatment are reported. The patients were two girls, aged 14 and 17.6 years, with amenorrhea, galactorrhea and headache and an 18 year old boy with delayed growth and puberty, hypothyroidism and growth hormone deficiency. All of them had hyperprolactinemia and a pituitary tumor larger than 10 mm. After bromocriptine treatment prolactinemia became normal and the tumor disappeared in two patients. One of the affected girls showed only partial response. In accordance with these results and those reported in the literature, bromocriptine seems to be an effective therapy, even in cases with visual field defects or hypopituitarism, and, as in adult patients, it should also be considered the therapy of choice for macroprolactinoma in adolescents.

[Key words: hyperprolactinemia, prolactinoma, bromocriptine.]

Los macroprolactinomas son raros en niños y adolescentes. Se han publicados aproximadamente treinta casos en menores de 18 años, la mayoría de ellos han sido tratados quirúrgicamente¹⁻⁴. En adultos, la terapia exclusiva con bromocriptina ha desplazado a la cirugía como primera elección⁵⁻⁷.

En los últimos 4 años hemos tenido la oportunidad de identificar tres casos de macroprolactinomas en adolescentes cuya forma de presentación, evolución clínica y respuesta al tratamiento con bromocriptina se describen a continuación con el propósito de dar mayor difusión al problema.

Casos clínicos

1. Niña que consultó a los 14 años por amenorrea secundaria de 6 meses de evolución. Había presentado su menarquia a los 11 años a la que siguieron menstruaciones regulares por 2 años. Refería, como síntoma asociado, cefalea bitemporal pulsátil. Su talla era de 156 cm (p 25 NCHS), índice peso/talla: 105%, desarrollo mamario y vello púbico en etapa IV de Tanner. Galactorrea bilateral. Prolactinemia: 175 ng/ml (VN < 20); TSH: 2,9 µU/ml (VN 0,5 - 5); T₄: 6,2 µg/dl (VN 6,5 - 12,5); FSH: 14,9 mU/ml (VN 1 - 20). En la tomografía axial computarizada cerebral se registró un tumor intraselar de 24 mm de diámetro, que invadía el seno esfenoidal. La campimetría óptica de Goldman era normal, sin deterioro visual. Se indicó tratamiento con bromocriptina en dosis crecientes hasta 7,5 mg • día, que fueron bien toleradas; la prolactinemia se normalizó un mes después de comenzar este tratamiento y las menstruaciones reaparecieron al cabo de cuatro meses, momento en el cual en la tomografía axial había desaparecido el tumor y se había reconstituido el techo esfenoidal. La dosis del medicamento fue disminuida a 5 mg • día y al cabo de 2 años de seguimiento, la prolactinemia y la tomografía axial sealar son normales y sus menstruaciones son regulares.

2. Niña de 17 años y 8 meses que consultó por amenorrea primaria, habiendo iniciado telarquia y pubarquia aproximadamente un año antes. Visión borrosa y cefalea holocraneal de un año de evolución. Su talla era de 154,6 cm (p10 NCHS); el índice peso/talla 139%; la etapa de desarrollo (Tanner) de mamas y vello púbico era III y II

1. Becada. Departamentos de Pediatría y Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Departamentos de Pediatría y Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Presentado en la VIII Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), octubre 1994.

respectivamente. La concentración de prolactina sérica era 799 ng/ml; TSH 2,3 µU/ml; T_4 9,8 µg/dl; FSH 3,9 mU/ml; LH de 4,5 mU/ml; E_2 49 pg/ml. Mediante tomografía axial se detectó un tumor intraselar y supraselar de 13 mm de diámetro con erosión del piso de la silla turca y de la apófisis clinoides anterior izquierda y leve desplazamiento superior del quiasma óptico, que se acompañaba de hemianopsia bitemporal. Fue tratada con bromocriptina en dosis progresivas hasta 25 mg • día durante un año, lográndose reducción de la concentración de prolactina sérica a 146 ng/ml, disminución de 60% del tamaño del tumor y normalización del campo visual. Sin embargo ha persistido la amenorrea y no ha habido progreso en los eventos puberales. Actualmente completó cuatro meses de tratamiento con otro análogo dopaminérgico (CV 205-502), sin que se observen cambios en el tamaño del tumor o cambios sustanciales con respecto a los resultados obtenidos con bromocriptina, por lo que se ha planteado la resección quirúrgica como la siguiente opción terapéutica.

3. Varón de 18 años de edad, que consultó por retardo del crecimiento y del desarrollo puberal. Además sufría con frecuencia cefalea holocránea. Su talla era 160 cm (p < 3 OMS); índice peso/talla 108%; aumento de la grasa del troco; desarrollo genital en etapa III de Tanner. Prolactina sérica 1518 ng/ml; TSH 2,3 µg/dl; prueba de estímulo para hormona de crecimiento (GH) con clonidina (previa sensibilización con estradiol), con respuesta máxima de GH de 0,8 ng/ml (VN > 7). Edad ósea (Greulich y Pyle) 15 años 3 meses. En la tomografía axial se registró un tumor intraselar de 19 mm de diámetro. No había alteraciones del campo visual.

Se indicó sustitución con hormona tiroidea y bromocriptina en dosis progresivas hasta 7,5 mg • día, con buena tolerancia. Dos meses después, la prolactinemia y la respuesta de la hormona de crecimiento a clonidina eran normales. En la tomografía axial realizada cinco meses después de comenzar el tratamiento no se encontraron signos del tumor. Durante el primer año de tratamiento creció 10 cm y completó su desarrollo puberal. Actualmente, al cabo de dos años de tratamiento, recibe 5 mg • día de bromocriptina y las concentraciones séricas de prolactina y testosterona se mantienen normales.

Comentario

Los macroprolactinomas o adenomas lactotropos mayores de 10 mm son infrecuentes en pacientes menores de 18 años. Entre ellos, los adolescentes son los más afectados. El paciente más joven descrito ha sido un niño de 6 años^{8,9}.

Las manifestaciones clínicas de estos tumores se deben a la hiperprolactinemia por sí misma y al déficit de otras hormonas hipofisarias, cuya causa puede ser funcional o anatómica, por el efecto de masa sobre las estructuras adyacentes. La hiperprolactinemia inhibe la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas, lo que inicialmente altera la producción

céfica de ellas y conduce luego a hipogonadismo hipogonadotrópico¹⁰. El déficit de producción de otras hormonas adenohipofisarias es frecuente, siendo el más común el de hormona de crecimiento (9 de 11 casos), seguido por el de gonadotropinas (6 de 10 casos) y, en menor proporción, los de TSH y ACTH (4 y 3 de 11 casos respectivamente)^{2,4,7,9,15,16}. Entre las manifestaciones secundarias al crecimiento del tumor, la cefalea se observa, como en los adultos, en aproximadamente la mitad de los casos. El defecto del campo visual y los síntomas de hipertensión endocraneana son menos frecuentes^{2,3,9,10,15}.

La forma de presentación clínica más frecuente en las niñas es la amenorrea con galactorrea, asociadas a retardo del desarrollo puberal. En los varones, las manifestaciones más comunes son los retardos del crecimiento y del desarrollo puberal^{2-4,9,11-14}.

A diferencia de lo sugerido en las primeras publicaciones sobre esta enfermedad, que sugerían que los macroprolactinomas eran más agresivos en los niños, en experiencias más recientes éstos muestran comportamiento semejante al del adulto en su presentación, la respuesta al tratamiento y el pronóstico^{4,9,14,17-19}, lo que ha llevado a cambiar la aproximación terapéutica ante los macroprolactinomas de los niños, adoptando una conducta más conservadora.

La cirugía transesfenoidal en los pacientes adultos produce resultados poco satisfactorios, con 40% a 80% de recidivas a los 5 años de seguimiento^{5,10}. De los 7 casos en niños sometidos a cirugía, 5 recidivaron en los 3 años siguientes³; en otra serie de 18 pacientes con prolactinomas 67% requirieron tratamiento médico o radioterapia después de la cirugía para controlar la enfermedad¹.

Por otra parte, en adultos, el manejo de macroprolactinomas con radioterapia como único tratamiento sólo excepcionalmente se asocia con recidiva tumoral, pero el efecto benéfico tarda meses o años en ocurrir y con mucha frecuencia se produce daño de la hipófisis con déficit de hormona de crecimiento en todos los casos al cabo de dos años de seguimiento, de gonadotropinas en 50% 10 años después y de ACTH y TSH en cerca de 14%^{5,10}. Esta alta incidencia de hipopituitarismo después de la radioterapia la convierten en una indicación excepcional en niños, en quienes se reserva sólo

para los macroprolactinomas invasores que no responden a medicamentos dopaminérgicos o cirugía.

La bromocriptina, introducida en 1971, ha sido empleada en el tratamiento de hiperprolactinemias de diversas causas. Es un agonista dopaminérgico derivado del *cornezuelo del centeno* (ergot) que inhibe la síntesis y secreción de prolactina en lactotropos normales y tumorales. La reducción del tamaño del tumor que produce se debe a disminución del volumen celular, inhibición de la proliferación y, en menor grado, destrucción de células (necrosis). Si bien produce rápida y notoria reducción del tamaño de los tumores, éstos pueden volver a crecer al suspenderla^{7, 21, 22}. Más de 80% de los macroprolactinomas en adultos responden a la bromocriptina, que es considerada el medicamento de primera elección para su tratamiento, aun en tumores grandes con compromiso de campo visual e hipopituitarismo^{5, 10}. El fármaco puede producir efectos secundarios como mareos, náuseas, vómitos e hipotensión postural, que pueden ser evitados administrándola en dosis progresivamente crecientes⁷. En niños se han comunicado 11 casos manejados con ella como tratamiento inicial. 10 respondieron satisfactoriamente y no requirieron otra terapia^{4, 9, 14, 17-19}, en todos el medicamento fue bien tolerado. Como en los adultos, la bromocriptina debe ser administrada por tiempos prolongados en los niños afectados, pero no se ha podido definir aún la duración ideal del tratamiento^{6, 7, 18}. El uso prolongado del medicamento no parece afectar el crecimiento y desarrollo del adolescente y tampoco contraindicar la posibilidad de una futura gestación. La bromocriptina no ha mostrado efectos teratogénicos en animales o en humanos, por lo que se recomienda mantenerla durante el embarazo en mujeres con macroprolactinomas, para disminuir el riesgo de reexpansión tumoral, especialmente si se ha completado menos de un año de tratamiento²². En la mayoría de los pacientes con macroprolactinomas, la prolactinemia se hace normal con dosis entre 7,5 y 15 mg • día. La dosis máxima no ha sido bien determinada y algunos adultos han recibido hasta 60 mg • día. Algunos han definido la resistencia a la bromocriptina como la falla en conseguir prolactinemia normal en tres a seis meses con dosis mayores de 15 mg • día^{23, 24}. Los agonistas dopaminérgicos de acción prolongada

como —por ejemplo— pergolide, no son más efectivos que la bromocriptina en estos casos: su única ventaja sobre ella sería que, por su vida media más larga, se pueden usar en una dosis diaria, facilitando la adhesión al tratamiento²⁵. Recientemente ha sido desarrollado un nuevo análogo dopaminérgico no derivado del ergot, llamado CV 205-502 o quinagolide, que ha sido probado en adultos con macroprolactinomas resistentes a bromocriptina, con resultados promisorios²⁶⁻²⁸.

De los casos que comentamos dos pacientes tuvieron excelente respuesta a la bromocriptina con recuperación de la función gonadal y de la de hormona de crecimiento en uno de ellos. Estos hechos pueden ser explicados por la corrección del hipotiroidismo y reducción del efecto de masa del tumor sobre los somatotropos. En la otra paciente, si bien la respuesta fue parcial, ésta permitió revertir el compromiso visual y convertir un macrotumor en un microtumor hipofisiario, lo que facilitará el abordaje quirúrgico y disminuirá el riesgo de complicaciones asociadas a la operación. Esta y otras experiencias sugieren que la bromocriptina es un medicamento seguro y efectivo para el manejo de macroprolactinomas en adolescentes y debe ser considerada en primer término en ellos.

Resumen

Los macroprolactinomas son raros en niños y adolescentes. En adultos el tratamiento con bromocriptina (BC) ha sido exitoso. Existe escasa información en relación a su uso en edad pediátrica. Se describen tres casos de adolescentes con macroprolactinoma, tratados con bromocriptina, dos mujeres de 14 y 17,6 años con amenorrea, galactorrea, cefalea y un varón de 18 años con retardo del crecimiento y el desarrollo puberal, hipotiroidismo y déficit de hormona de crecimiento. Todos tenían hiperprolactinemia (> 150 ng/ml) y tumor sellar mayor de 10 mm. Después de tratamiento con bromocriptina se consiguió en dos de ellos prolactinemia normal y desaparición completa del tumor. Una de las niñas respondió sólo parcialmente al tratamiento. La bromocriptina es pues un tratamiento efectivo, aun en pacientes con deterioro del campo visual e hipopituitarismo y, como en adultos, debería ser considerada el

tratamiento de primera elección en adolescentes con macroprolactinomas.

(Palabras clave: hiperprolactinemia, prolactinoma, bromocriptina.)

Referencias

1. Dyer E, Civit T, Visot A, Delalande O, Derome P: Transphenoidal surgery for pituitary adenomas in children. *Neurosurgery* 1994; 34: 207-212.
2. Billoud L, Cousin I, Guillaume B, Lulon JP: Prolactin adenoma developed during puberty. Diagnosis and long-term course, 9 cases. *Presse Med* 1993; 22: 299-303.
3. Haddad S, Van Gilder J, Menezes A: Pediatric pituitary tumors. *Neurosurgery* 1991; 29: 509-514.
4. Trivary C: Prolactinoma in an adolescent girl: unusual response to bromocriptine therapy. *Am J Dis Child* 1989; 143: 521-523.
5. Besser M: Criteria for medical as opposed to surgical treatment of prolactinomas. *Acta Endocrinol* 1993; 129 (Supl): 27-30.
6. Jaquet P: Medical therapy of prolactinomas. *Acta Endocrinol* 1993; 129 (Supl): 31-33.
7. Serri O: Progress in the management of hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 942-944.
8. Oliveira M da C, Abech D, Barbosa-Countinho L, Ferreira N: Macroprolactinoma at 6 years of age: diagnostic difficulties. *Arch Neuropsiquiatr* 1992; 50: 397-401.
9. Tyson D, Reggiardo D, Charles S, David R: Prolactin-secreting macroadenomas in adolescents: response to bromocriptine therapy. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1057-1061.
10. Thorner M, Lee Vance M, Horvath E, Kovacs K: The anterior pituitary. In Williams, *Textbook of Endocrinology*, 8th edit. W. Saunders Company, U.S.A. 1992:221-310.
11. Sack J, Friedman E, Tadmor R, Sahar A, Katznelson D: Growth and puberty arrest due to prolactinoma. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 863-867.
12. Comerzi G: Prolactinoma in a prepubescent girl. *Am J Dis Child* 1990; 144: 20-21.
13. Schwartz I, Hussey L, Grant J, Howard C: Prolactinoma associated with transient growth hormone deficiency but persistent growth retardation. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7: 69-73.
14. Danzell G, Atkinson A, Carson D, Sheridan B: Normal growth and pubertal development during bromocriptine treatment for a prolactin-secreting macroadenoma. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1216-1217.
15. Oberfeld S, Nino M, Riddick L, et al: Combined bromocriptine growth hormone (GH) treatment in GH-deficient children with macroprolactinoma in situ. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 87-90.
16. Beck W, Stubbe P, Ludecke D: Prolactin producing pituitary adenoma in a 9 year old boy. *Eur J Pediatr* 1979; 130: 193-198.
17. Patton M, Woolf P: Hyperprolactinemia and delayed puberty: A report of three cases and their response to therapy. *Pediatrics* 1983; 71: 572-575.
18. Blackwell R, Younger J: Long term medical therapy and follow-up of pediatric-adolescent patients with prolactin-secreting macroadenoma. *Fertil Steril* 1986; 45: 713-716.
19. Huseman C, Rick G, Hahn F: Long-term bromocriptine treatment for prolactin-secreting macroadenoma. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1216-1217.
20. Van't Verlaet J: The use of surgery for the treatment of prolactinomas. *Acta Endocrinol* 1993; 129 (Suppl. 1) 34-37.
21. Kutz E, Adashi E: Hyperprolactinemic disorders. *Clin Obst Gynecol* 1990; 33: 622-639.
22. Molitch M: Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985; 312: 1364-1370.
23. Brue T, Pellegrini I, Priou A, Morange J, Jaquet P: Prolactinomas and resistance to dopamine agonists. *Horm Res* 1992; 38: 84-89.
24. Pellegrini I, Raolonjanahary R, Gunz G, et al: Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 500-509.
25. Lamberts S, Quik R: A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 635-641.
26. Brue T, Pellegrini I, Gunz G, et al: Effects of the dopamine agonist CV 205-502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 577-584.
27. Van't Verlaet J, Crougns R, Brownell J: Treatment of macroprolactinomas with a new non-ergot, long-acting dopaminergic drug, CV 205-502. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 619-624.
28. Duranteau L, Chanson P, Horlait S, Lubetzky J, Kuhn J: Effects of new dopaminergic agonist CV 205-502 on plasma prolactin levels and tumor size in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 25-29.
29. Lee Vance M, Lipper M, Klibanski A, Biller B, Samaan N, Molitch M: Treatment of prolactin-secreting pituitary, macroadenomas with long-acting non-ergot dopamine agonist CV 205-502. *Ann Int Med* 1990; 112: 668-673.