

Presentación atípica de un prolactinoma gigante en un adolescente de 15 años

Atypical presentation of a giant prolactinoma in a 15-year-old boy

Dra. Elisa Vaiani^a, Dra. Cintia Morales^a, Dra. Florencia Soto^a, Dra. Yeny Blanco^b, Dr. Carlos Rugilo^b, Dra. Marta Ciaccio^a y Dra. Alicia Belgorosky^a

RESUMEN

El prolactinoma gigante es un adenoma pituitario poco frecuente caracterizado por su gran invasión local. Se reporta el caso de un varón de 15 años de edad con dolor retroocular izquierdo y exoftalmos ipsilateral de 4 meses de evolución secundario a un tumor en la base del cráneo que invadía la órbita. Los estudios hormonales revelaron prolactina sérica de 6913,7 ng/ml (valor normal < 20), que confirmó el diagnóstico de prolactinoma gigante. El paciente inició un tratamiento con el agonista dopaminérgico cabergolina en dosis crecientes. Luego de 7 meses de seguimiento, la prolactina había descendido a 349,8 ng/ml y el volumen del tumor se redujo un 70%, sin efectos adversos al tratamiento. El paciente se encontraba asintomático y había reiniciado la pubertad. La rápida remisión de los síntomas sin necesidad de tratamientos invasores subraya la importancia de considerar el diagnóstico de prolactinoma entre los posibles diagnósticos diferenciales de tumor de la base del cráneo.

Palabras clave: prolactinoma gigante, exoftalmos, adolescente, hiperprolactinemia, cabergolina.

ABSTRACT

Giant prolactinomas are rare pituitary adenomas characterized by their great local invasion. In this paper, we report a 15-year-old male with left retro-ocular pain and ipsilateral exophthalmos of 4 months of evolution, secondary to a tumour in the base of the skull that invaded the orbit. Hormonal studies revealed serum prolactin of 6913,7 ng/ml (normal value < 20), confirming the diagnosis of giant prolactinoma. The patient started treatment with the dopaminergic agonist cabergoline in increasing doses. After 7 months of follow-up the prolactin had decreased to 349.8 ng/ml and the tumor volume was reduced by 70%, without presenting adverse effects to the treatment. The patient was asymptomatic and had restarted puberty. The rapid remission of symptoms without the need for

invasive treatments underlines the importance of considering the diagnosis of prolactinoma among the possible differential diagnoses of tumor of the skull base.

Key words: giant prolactinoma, exophthalmos, adolescent, hyperprolactinemia, cabergoline.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e325>

Cómo citar: Vaiani E, Morales C, Soto F, et al. Presentación atípica de un prolactinoma gigante en un adolescente de 15 años. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e325-e330.

INTRODUCCIÓN

El prolactinoma consiste en la proliferación de las células lactotropas y es el adenoma pituitario funcionante más frecuente. En la edad pediátrica, la incidencia anual es baja; se estima en 0,1 / millón de niños y adolescentes,¹ y constituye menos del 3% de los tumores supratentoriales. A su vez, la mayor frecuencia ocurre en la edad puberal y en el sexo femenino.^{2,3}

La forma de presentación de los prolactinomas en los pacientes pediátricos es más agresiva e invasora, especialmente, en el sexo masculino, en el que se presenta más frecuentemente como macroprolactinomas, es decir, con un diámetro mayor de 10 mm o igual.³⁻⁵

Cuando adquieren un tamaño mayor de 4 cm o igual, se denominan prolactinomas gigantes (PG). En estos casos, en general, los niveles séricos de prolactina son superiores a 1000 ng/ml y presentan una significativa invasión local. Son muy poco frecuentes, representan el 2-3% del total de los prolactinomas y predominan en el sexo masculino.⁶

La signo-sintomatología típica de presentación de los prolactinomas en la edad pediátrica consiste en cefaleas, trastornos visuales, retraso de crecimiento y retardo o detención del desarrollo puberal. A su vez, los PG pueden presentar sintomatología atípica secundaria a la invasión de estructuras vecinas.

El tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos, independientemente del tamaño del tumor y de la presencia o no de síntomas visuales.

a. Servicio de Endocrinología.

b. Servicio de Imágenes.

Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Alicia Belgorosky: abelgo@netizen.com.ar

Financiamiento: Para la realización del trabajo se contó con apoyo financiero externo del FONCYT.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-8-2017

Aceptado: 23-10-2017

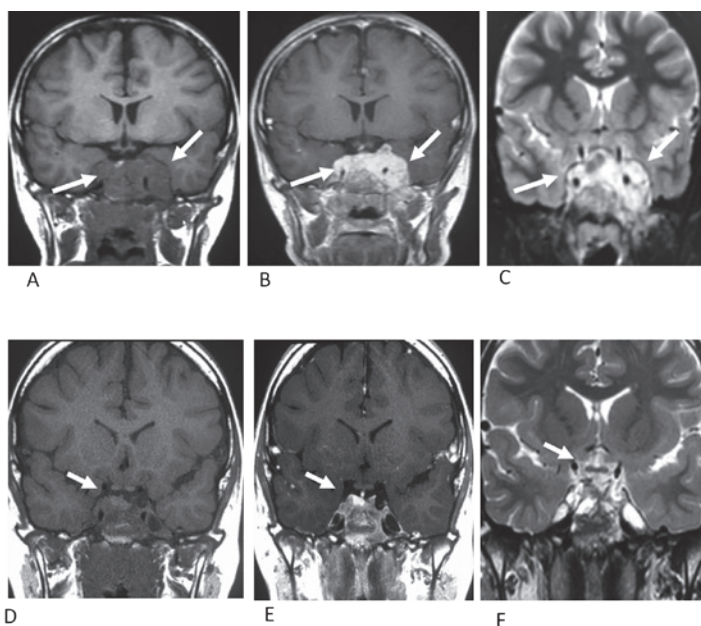
CASO CLÍNICO

Paciente de 15,08 años de edad con antecedentes de dolor retroocular izquierdo acompañado de exoftalmos, de 4 meses de evolución, e imagen del sistema nervioso central (SNC) compatible con un tumor de la base del cráneo. Fue derivado al Servicio de Endocrinología para realizar la evaluación de la función hipofisaria.

Como antecedentes de la enfermedad actual, comenzó, a los 14,64 años, con dolor retroocular izquierdo y fotofobia importante. En la primera consulta, se descartó la patología meníngea y el examen oftalmológico reveló la presencia de glaucoma, por lo que inició un tratamiento con dorzolamida. A los 30 días de la consulta inicial y ante la persistencia de la sintomatología, consultó nuevamente y se constató la presencia de exoftalmos izquierdo con movilidad conservada

del globo ocular, fondo de ojo, campimetría y agudeza visual normales en ambos ojos. Se realizó una tomografía de coherencia óptica (*optical coherence tomography*; OCT, por sus siglas en inglés), que fue informada normal, y una tomografía axial computada (TAC) de cerebro sin contraste, en la que se observó la presencia de sinusopatía del seno esfenoidal izquierdo. Se inició el tratamiento antibiótico. A los 3 meses del inicio de la sintomatología y ante la falta de respuesta al tratamiento y el empeoramiento del dolor ocular de predominio nocturno, se solicitó una resonancia magnética nuclear (RMN) del SNC, en la que se observó una extensa lesión expansiva en la fosa media con compromiso del cuerpo esfenoidal, que abarcaba el nervio óptico izquierdo y los vasos de la región (*Figura 1*) (paneles A, B, C). Se reevaluaron las imágenes de la TAC previa y se evidenció la imagen tumoral.

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear de cerebro



Al momento del diagnóstico del prolactinoma, volumen estimado de 32,3 cc (flechas blancas):

Paneles A-B: Corte coronal en la secuencia T1 y corte coronal en la secuencia T1 con gadolinio, respectivamente. Se observa una formación voluminosa expansiva, selar-supraselar con señal hipointensa en T1, que se extiende a los senos cavernosos con predominio izquierdo y tiene un efecto de masa que comprime los lóbulos temporales y el tallo pituitario. Dicha formación se realiza de manera heterogénea con el contraste.

Panel C: Corte coronal en la secuencia T2, donde se observa una señal heterogénea e hiperintensa con áreas isointensas.

7 meses después del inicio de la cabergolina: volumen estimado de 9,9 cc:

Paneles D-E-F: Cortes coronales en la secuencia T1, en la secuencia T1 con gadolinio y en la secuencia T2, respectivamente. Se observa una marcada reducción de los diámetros de la lesión expansiva con áreas de necrosis central. Se definen los contornos de la glándula hipofísis lateralizada a la derecha (flechas blancas).

Al momento del examen físico, el paciente no presentaba clínica de hipertensión endocraneana ni afectación de los pares craneales. Se indicó morfina para el tratamiento del dolor, y se obtuvo una mejoría parcial.

A los 4 meses del inicio de la sintomatología, se realizó la primera evaluación en el Servicio de Endocrinología. El paciente se encontraba con facies dolorosas, exoftalmos leve del ojo izquierdo con inyección conjuntival. Tenía

ausencia de ginecomastia y galactorrea. En la *Tabla 1*, se describen las características clínicas más relevantes.

Como se observa en la *Tabla 2*, los estudios hormonales evidenciaron valores séricos altos de prolactina de 6913,7 ng/ml (normal < 20 ng/ml. Método: quimioluminiscencia Architect Abbott), y se confirmó el diagnóstico de PG. El resto de la función hipofisaria mostró valores hormonales compatibles con insuficiencia adrenal, hipogonadismo

TABLA 1. Características clínicas al momento del diagnóstico del prolactinoma y a los siete meses del inicio del tratamiento con cabergolina

	Al momento del diagnóstico	A los 7 meses de seguimiento
Edad cronológica (años)	15,08	15,66
Edad ósea (años)*	12,48	-
Estadio de Tanner M/G/VP	1/2/3	1/2/3
Volumen testicular (cc) D/I	5/5	10/8
Peso (kg)/SDE	40,9/-1,71	46,7/-1,38
Talla (cm)/SDE	157,5/-0,94	158/-1,27
IMC	16,4	18,71
Velocidad de crecimiento (cm/año)	-	0,85 cm/año

M: mama; G: genital; VP: vello pubiano; D: derecho; I: izquierdo; SDE: puntaje de desvío estándar; IMC: índice de masa corporal.

* Según Greulich-Pyle.

TABLA 2. Dosajes hormonales séricos al momento del diagnóstico de prolactinoma y a los 7 meses de seguimiento

Estudios hormonales realizados	Al momento del diagnóstico	A los 7 meses de seguimiento	VN
PRL (ng/ml)	6913,7	349,8	< 25
IGF1 (ng/ml)	247 (-1,08)	223 (-1,29)	
IGFBP3 (mg/L)	4,05 (-1,09)	3,76 (-1,41)	
GH (ng/ml)	0,28	7,7*	≥ 4,5
LH (mU/ml)	0,10	1,03	0,78 ± 0,99
FSH (mU/ml)	0,42	1,26	2,26 ± 0,96
Testosterona (ng/ml)	0,17	1,31	0,15-0,70
TSH (mU/ml)	7,69	1,58	0,71-4,88
T4 (mU/dl)	7,82	8,28	5,4-8,8
T4l (ng/dl)	0,94	0,90	0,75-1,94
T3 (ng/ml)	1,23	1,44	0,74-1,72
Anticuerpos antitiroideos (ATPO-ATGUS)	Negativos		
ACTH (pg/ml)	9,6		5-46
Cortisol (mU/dl)	3,2		6-21
SDHEA (ng/ml)	807	1240	519-4403
Calcio (mg/dl)	9,8		8,8-10,5
Fósforo (mg/dl)	4,5		4,5-5,5

VN: valores normales; PRL: prolactina; IGF1: factor de crecimiento insulínico 1; IGFBP3: proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina; GH: hormona del crecimiento; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; TSH: hormona estimulante de la tiroides; T4: tiroxina; T4l: tiroxina libre; T3: triyodotironina; ATPO: anticuerpos antitiroperoxidasa; ATGUS: anticuerpos antitiroglobulina ultrasensible; ACTH: hormona adrenocorticotropa; SDHEA: sulfato de deshidroepiandrosterona.

* Prueba de estímulo con clonidina (pico máximo).

hipogonadotrófico e hipotiroidismo, sin afectación del eje hormona del crecimiento-factor de crecimiento insulínico 1 (*growth hormone-insulin-like growth factor-1*; GH-IGF1, por sus siglas en inglés).

El paciente inició tratamiento sustitutivo hormonal con levotiroxina e hidrocortisona, y por su patología de base tratamiento médico con dosis crecientes de cabergolina, observándose buena tolerancia.

A los 3 meses del inicio del tratamiento, se observó una mejoría del exoftalmos y el cese del dolor ocular. La presión intraocular persistió normal luego de la suspensión del tratamiento con dorzolamida. Los niveles séricos de prolactina descendieron en forma progresiva sin normalizar los valores a los 7 meses de evolución (Figura 2). A los 7 meses del inicio del tratamiento, el paciente se encontraba clínicamente asintomático con progresión del desarrollo puberal. Sin embargo, presentaba una detención del crecimiento en la talla (Tabla 1). Con el objetivo de evaluar el eje GH-IGF1, se realizaron 2 pruebas farmacológicas de estímulo (prueba de arginina y clonidina) y se observó una respuesta normal⁷ bajo el estímulo con clonidina (Tabla 2). Como se observa en la Figura 1 (paneles D, E, F), la RMN mostró la reducción en un 70% del volumen tumoral.

DISCUSIÓN

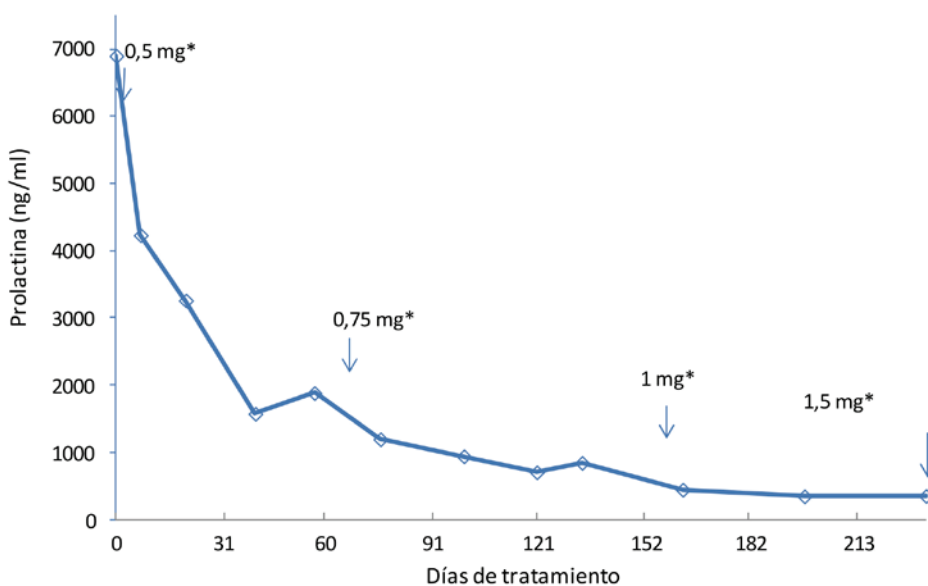
En este caso clínico, se describe un PG en un adolescente de 15 años de edad, cuyo diagnóstico no fue sospechado en un comienzo por su presentación clínica atípica: con dolor ocular y exoftalmos ipsilateral.

El diagnóstico de PG debe considerarse en el diagnóstico diferencial de todos los tumores supraselares y que provocan erosión de la base del cráneo, como craneofaringiomas, gliomas, meningiomas, tumores metastásicos y cordomas. Se realiza con el dosaje sérico de prolactina. Es importante destacar que no es necesaria la realización de una biopsia, procedimiento que puede ser contraproducente.

La estrategia terapéutica consiste en la administración de agonistas dopaminérgicos (AD).⁵ La cabergolina es el AD de elección y debe iniciarse con dosis bajas e incrementarlas en forma gradual con el fin de evitar la reducción brusca de la masa tumoral. En las dosis muy elevadas, como la que reciben los pacientes con enfermedad de Parkinson, se ha reportado la insuficiencia de la válvula mitral.⁸ Sin embargo, esto último no ha sido reportado por el momento con las dosis utilizadas en el tratamiento del prolactinoma.

Nuestro paciente, en los primeros 7 meses de

FIGURA 2. Niveles séricos de prolactina en función del tiempo de inicio del tratamiento con cabergolina en dosis crecientes



* Dosis de cabergolina semanal.

haber iniciado el tratamiento y en concordancia con lo descrito en la literatura, presentó una mejoría rápida del dolor ocular y del exoftalmos, descenso significativo de la prolactina y reducción franca del tamaño tumoral.

En una revisión reciente de pacientes pediátricos con PG,⁶ los síntomas típicos fueron problemas visuales en el 71%, hipogonadismo con amenorrea primaria o secundaria en mujeres en el 77%, hipogonadismo en varones en el 61% y cefalea recurrente en el 59%.

Los síntomas visuales, generalmente, se deben a la compresión del quiasma óptico por el crecimiento supraselar del tumor. Menos frecuentemente, como se observó en este paciente, la invasión a la órbita a través de la fisura orbital superior puede causar exoftalmos asociado a la preservación del campo y de la agudeza visual.^{9,10}

La insuficiencia del eje gonadotrófico se debe, principalmente, a la acción inhibitoria de la prolactina sobre el factor liberador de gonadotrofinas.⁵

De acuerdo con lo reportado,^{3,5} este paciente presentaba, al momento del diagnóstico, insuficiencia de los ejes gonadotrófico y corticotrófico por clínica y laboratorio. La concentración sérica de hormona estimulante de la tiroides (*thyroid stimulating hormone*; TSH, por sus siglas en inglés) se encontraba discretamente elevada, con concentraciones séricas de t4l en el límite inferior normal y T3 normal, lo que sugería hipotiroidismo primario. Dado que la prolactina tiene efectos inmunomoduladores, incrementando la producción de autoanticuerpos,¹¹ se ha propuesto una asociación entre hiperprolactinemia e hipotiroidismo primario autoinmune.

Sin embargo, en nuestro paciente, los anticuerpos antitiroideos fueron negativos y la ecografía tiroidea era normal. Dado que el hipotiroidismo central de origen hipofisario-hipotalámico puede presentarse con niveles séricos de TSH normales o discretamente elevados,¹² los dosajes de este paciente sugieren el diagnóstico de hipotiroidismo central.

La detención del crecimiento se ha reportado con una frecuencia variable, entre un 24%^{3,5} y un 60%.¹³ Si bien el paciente presentaba un puntaje de desvío estándar (SDE) de talla normal al momento del diagnóstico, se observó la detención del crecimiento en la evolución, lo que sugirió una disfunción neurosecretora hipotalámica de la GH,¹⁴ ya que la prueba farmacológica de secreción de GH mostró una respuesta normal.

Es importante tener en cuenta que la función hipofisaria debe ser reevaluada durante la evolución, puesto que se ha reportado, en algunos casos, su recuperación.

Otra consideración importante es que un PG puede ser la primera manifestación de un síndrome de neoplasia endócrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia type 1*; MEN1, por sus siglas en inglés) o puede estar relacionado con una predisposición genética a desarrollar adenomas pituitarios (mutaciones en el AIP –*aryl hydrocarbon receptor interactin protein*–).^{3,6} Finalmente, si bien, hasta el momento, la respuesta al tratamiento en este paciente es óptima, el tiempo de seguimiento es breve. En los PG, se ha reportado mayor incidencia de resistencia al tratamiento médico, proponiéndose tratamientos alternativos, como temozolamida, cirugía o radioterapia.^{3,6,15} Por este motivo, estos pacientes necesitan un seguimiento crónico y multidisciplinario. ■

Agradecimientos

Equipo Multidisciplinario de Seguimiento de Patología Hipofisaria del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”: Daniel Alderete, Marta Ciaccio, Isabel Di Palma, Laura Fernández Fatsuca, Javier González Ramos, Fabiana Lubieniecki, Celeste Mansilla, Carlos Rugilo. Laboratorio de Diagnóstico Clínico, Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría Garrahan: Juan Lazatti, Mercedes Maceiras, Verónica Zaidman.

REFERENCIAS

1. Pandey P, Ojha BK, Mahapatra AK. Pediatric pituitary adenoma: A series of 42 patients. *J Clin Neurosci* 2005;12(2):124-7.
2. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4317-23.
3. Salenave S, Ancelle D, Bahougue T, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):1177-86.
4. Colao A, Loche S, Cappa M, et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2777-80.
5. Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocr Dev* 2010;17:146-59.
6. Maiter D, Delgrange E. The challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):R213-27.
7. Chaler EA, Ballerini Ga, Lazzati JM, et al. Cut-off values of serum growth hormone (GH) in pharmacological stimulation tests (PhT) evaluated in short-statured children using a chemiluminescent immunometric assay (ICMA) calibrated with the International Recombinant Human GH Standard 98/574. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(5):95-7.
8. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353(18):1976-7.

9. Cackett P, Eunson G, Bath L, et al. Proptosis as the presenting sign of giant prolactinoma in a prepubertal boy: successful resolution of hydrocephalus by use of medical therapy. *Future Oncol* 2012;8(12):1621-6.
10. Vaudaux J, Portmann L, Maeder P, et al. Orbital invasion by a pituitary macroadenoma without visual loss: case report and review of the literature. *Eye (Lond)* 2003;17(9):1032-4.
11. Sayki Arslan M, Sahin M, Topaloglu O, et al. Hyperprolactinaemia associated with increased thyroid volume and autoimmune thyroiditis in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(6):882-6.
12. García M, Fernández A, Moreno JC. Central Hypothyroidism in Children. *Endocr Dev* 2014;26:79-107.
13. Liu Y, Yao Y, Xing B, et al. Prolactinomas in children under 14. Clinical presentation and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst* 2015;31(6):909-16.
14. Aimaretti G, Bellone S, Bellone J, et al. Reduction of the pituitary GH releasable pool in short children with GH neurosecretory dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(3):287-93.
15. Andujar-Plata P, Villar-Taibo R, Ballesteros-Pomar MD, et al. Long-term outcome of multimodal therapy for giant prolactinomas. *Endocrine* 2017;55(1):231-8.