

ADENOMAS PROLACTINICOS INVASIVOS EN EL HOMBRE. A propósito de 15 casos.

J. E. ARGONZ, I. MOLOCZNIK, J. OVIEDO, E. CAPUTTI, M. KAMELMAN LEVITIN,
S. DAMILANO, R. ARTESE, R. DRIOLLET LASPIUR

Departamento de Neuroendocrinología, Instituto Costa Buero.

*Cátedra de Neurocirugía y Departamento de Análisis Clínicos Hospital de Clínicas Gral.
José de San Martín.*

PALABRAS CLAVE: Adenomas prolactínicos

Resumen

Se seleccionaron 15 casos de prolactinomas invasivos (Estadío IV) en el hombre de un total de 38 estudiados en el período 1977-1984.

La edad de los mismos osciló entre 18 y 53 años (\bar{x} :33.6) y el tiempo de demora diagnóstica estuvo comprendido entre 0.5-5 años (\bar{x} :2.5). Las manifestaciones clínicas estuvieron constituidas por: cefaleas y trastornos visuales (93%). Impotencia sexual, hipotricosis corporal e hipogenitalismo (80%). Astenia, adinamia e hipotensión arterial (40%); Galactorrea (40%). Ginecomastia (33%). Oftalmoplejía (20%). Los estudios neurooftalmológicos fueron patológicos en todos los casos excepto uno.

Los estudios neurorradiológicos mostraron alteraciones en todos los casos. Dentro de los estudios hormonales se constató hiperprolactinemia basal en los 15 casos habiendo fluctuado la misma entre 140 y 18000 ng/ml (\bar{x} :3727).

El tratamiento consistió en cirugía en todos los casos (transeptoefenoidal 20% y transfrontal en 80%) seguidos de radioterapia. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico

en todos los casos (infiltración de seno esfenoidal, cavernoso, etc.).

Antes de la cirugía se logró una franca reducción tumoral en 3 casos tratados con bromocriptina. El tiempo de seguimiento de los pacientes comprendió entre 0.2 y 7 años (\bar{x} :2.7). Se constató recuperación de la función sexual en el 60% de los casos y persistencia tumoral (por T.A.C.) en el 26% (4 casos). Asimismo se observó hiperprolactinemia residual en todos los casos, iniciándose tratamiento con bromocriptina a dosis que oscilaron entre 2.5 y 30 mg diarios, (\bar{x} :7.5 mg). Se obtuvo normoprolactinemia (20%) y disminución significativa en el 49% (< de 100 ng/ml).

Se concluye destacando la utilidad del tratamiento con bromocriptina por un período limitado de tiempo (3-6 meses) para optimizar los resultados de una posterior cirugía así como también para disminuir la hiperprolactinemia residual post-quirúrgica.

Introducción

Dentro de la patología tumoral pituitaria prolactinogénica en el hombre merece destacarse

el subgrupo correspondiente a los tumores que infiltran la cápsula tumoral y se extienden hacia las estructuras vecinas (seno esfenoidal, cavernoso, región retroselar, etc.). Este subgrupo tan peculiar y polémico en cuanto a las pautas de elección de tratamiento, es motivo de un concienzudo análisis en el presente trabajo.

Material y Métodos

En el presente trabajo se seleccionaron 15 casos de prolactinomas invasivos (Estadío IV) de un total de 38 casos intervenidos quirúrgicamente durante el período 1977-1984.

Las edades de este grupo oscilaron entre 18 y 53 años (media 33.6) y el tiempo de demora diagnóstica estuvo comprendido entre 0.5 y 5 años (media 2.5).

En todos los casos se efectuó historia clínica neuroendócrina, estudios oftalmológicos (A. Visual, C. Visual y F. Ojo) y neurorradiológico (Rx simple cráneo, tomografía lineal hipocíclica de región selar y arteriografía carotídea bilateral). Se obtuvieron estudios de tomografía computada (T.A.C.) en 15 pacientes en el preoperatorio y en forma seriada cada 6 meses durante los 2 primeros años del postoperatorio y cada 12 meses a posteriori.

En todos los casos se efectuó cirugía del adenoma: frontal en 10 casos (67%), transesfenoidal en 3 casos (20%) y mixta (en 2 tiempos) en 2 casos (13%) y posterior irradiación externa (4500-5500 rads) que comprendió cobaltoterapia (67%) y acelerador lineal (33%).

Se efectuaron determinaciones de prolactina (PRL) plasmática (V.N.: 3-18 ng/ml) basal, ritmo circadiano diurno (8, 16 y 22 hs.) y pruebas de estimulación prolactínica con Metoclopramida (MCP) 10 mg, e.v. y con TRH (200 ug Elea, e.v.) con dosajes basales, 30 y 60 minutos post-estímulo. El eje tiroideo se estudió mediante dosaje de TSH por radioinmunoensayo (V.N.: 0-6 uUi/ml) basal y post-estímulo con TRH y con determinaciones de T3 (V.N.: 60-220 ng/ml) y T4 (V.N.: 5-12 ug/ml) plasmáticas. El eje suprarrenal fue investigado con medición de 17 OHCS y KS urinarios/24 hs.) basales y post-estimulación con A.C.T.H. sintético, por vía intramuscular (0.25 mg, 3 días). El eje gonadal fue evaluado mediante determinaciones de testosterona plasmática basal (V.N.: 3-12

ng/ml) y de L.H. y F.S.H. plasmáticas (V.N.: 5-15 mUI/ml) basales, 30 y 60 minutos post-estímulo con FSH-LH(RH) 100 ug, e.v.

Los pacientes fueron intervenidos en la Cátedra de Neurocirugía del Hospital Gral. San Martín, la cobaltoterapia en el Servicio de Radioterapia del Hospital y la radiación gamma en la Academia de Medicina. La anatomía patológica se efectuó mediante microscopía óptica en la Cátedra de la Facultad de Medicina. Los estudios hormonales se realizaron en la Sección Radioinmunoensayo del Departamento de Análisis Clínicos del Hospital.

Resultados

Los signos y síntomas de relevancia estuvieron conformados por la presencia de:

- a) Cefaleas y trastornos visuales en 14 casos (desde discretas restricciones campimétricas periféricas hasta amaurosis totales);
- b) Impotencia sexual, hipotricosis corporal en 12;
- c) Astenia, adinamia e hipotensión arterial en 6;
- d) Galactorrea en 6 casos y d) Ginecomastia en 5;
- e) Oftalmoplejía completa del III par en 3 casos.

Los hallazgos radiológicos revelaron patología selar en todos los casos y la T.A.C. mostró expansión supraselar exclusiva (80%), paraselar (50%), hacia el seno esfenoidal (40%), lóbulo frontal y temporal (30%) y posterior (20%) de los casos. En 3 casos se administró bromocriptina (BEC) en dosis de 5, 7.5 y 10 mg diarios respectivamente por un período de 2, 3 y 4 meses constatándose una reducción tumoral por T.A.C. de aproximadamente entre el 25 y 40%.

Los estudios endocrinológicos mostraron niveles plasmáticos basales de PRL elevados ($x:3727$ ng/ml), ritmo patológico circadiano en todos los casos y respuesta patológica al TRH y MCP en 14 casos. En el sector gonadotrófico se constató una disminución de los niveles basales de LH y FSH en 8 casos ($x:1.8$ y 1.3 uUI/ml, respectivamente) con hiporrespuesta

al estímulo específico en 9 y decremento de las cifras de Testosterona plasmática en 11 casos (\bar{x} :1.27 ng/ml). En el eje suprarrenal se evidenció una disminución basal de los niveles de 17 OH (\bar{x} :2.1) y de 17 KS (\bar{x} :1.25 mg/24 hs) en 6 casos y reserva limitada al A.C.T.H. en 9.

En el eje tiroideo se observó una hiporrespuesta del TSH al TRH en 7 casos y una disminución de T3 y T4 en 2 casos.

Las complicaciones de la cirugía consistieron en: Insuficiencia suprarrenal secundaria (33%), Diabetes insípida (33%) y Fístula de LCR e hipotiroidismo secundario en 1 caso (6%). Además se registró el fallecimiento de un paciente por cetoacidosis diabética a los 2 años de la cirugía.

Luego de la radioterapia se administró BEC en dosis \bar{x} :7.5 (2.5-30 mg) a todos los pacientes por hiperprolactinemia residual.

El tiempo de seguimiento fue: \bar{x} :2.7 años (0.2-2.5) y se logró recuperación de la función sexual en 10 casos, desaparición tomográfica de la lesión tumoral en 11, mejoría del C.V en 10, estabilización en 2 y empeoramiento en 3. Con BEC se normalizó el nivel de PRL en 4 casos, disminución significativa a menos de 100 ng/ml en 7 y persistencia de cifras elevadas en los 4 casos restantes, atribuible a suspensión de la droga.

Discusión

En 1940, Bailey y col. (1) designaron como adenomas pituitarios malignos a aquéllos que invadían estructuras adyacentes y exhibían características histológicas de malignidad.

Sin embargo, Landolt y col. (5) en estudios más actuales con microscopía electrónica no encontraron diferencias ultraestructurales entre los tumores invasivos y no invasivos sugiriendo que el comportamiento biológico más que el histopatológico establecería el diagnóstico de malignidad en estos tumores caracterizados por infiltración local.

Pese a las diversas formas clínicas de expresión clínica de los tumores prolactínicos invasivos resulta atractivo delinear 2 subgrupos de pacientes: uno donde predominan síntomas neuro oftalmológicos de escasa antigüedad y comienzo brusco portadores de lesiones de notable extensión y otro subgrupo que cuenta con una

larga historia de paulatino deterioro en la esfera sexual con tumores de menor tamaño.

Sin embargo, han sido referidos por nuestro grupo (8) y otros (12) la sorpresiva presencia en T.A.C. de masas tumorales gigantescas en pacientes con hipogonadismo progresivo como única manifestación clínica.

Este hallazgo constituye una sobrada evidencia de que no siempre coexiste una franca correlación entre el tamaño natural tumoral y las peculiaridades del cuadro clínico presente.

En mérito de detectar este grupo de prolactinomas de lento crecimiento en estadios precoces, el paciente debe entender que la disminución de la libido y de la potencia sexual constituyen razones que justifican la consulta a un facultativo que, a su vez, debe agotar los mínimos métodos de diagnóstico disponibles (examen genital, estudios radiológicos y dosajes de LH, FSH, PRL y T^o plasmáticos) antes de atribuir, en forma apresurada, dichos trastornos a un origen psicógeno.

El manejo de los macroprolactinomas pituitarios tanto en el hombre como en la mujer ha sido siempre dificultoso.

El tratamiento convencional consistió hasta hace 5-8 años en craneotomía transfrontal y/o radioterapia.

Sin embargo, con respecto al significativo porcentaje de normalización de los niveles de PRL luego de la resección de microadenomas prolactínicos, los resultados de la cirugía de los macroadenomas invasivos son habitualmente poco satisfactorios pese al logro de una remoción efectiva de la masa tumoral en la mayoría de los casos apoyados por T.A.C. normales de control postoperatorias.

Debe ser aceptado en pacientes portadores de macroprolactinomas invasivos o con niveles de PRL mayores a 250 ng/ml cuentan con escasa chance de curación con cirugía (2).

La cirugía TSE no consigue, en esta patología, normalizar la PRL y trae aparejada una disminución de la reserva pituitaria así como una significativa incidencia de recurrencia tumoral futura (7).

Tampoco la cirugía combinada en uno o más tiempos seguida o no de radioterapia ha incrementado significativamente la incidencia de éxito. Por otro lado, si bien el efecto de la radioterapia externa aislada en el tratamiento de los tumores prolactínicos invasivos no ha sido sufi-

cientemente documentada como para efectuar un análisis profundo, la misma requiere un tiempo considerable para disminuir la PRL en forma efectiva. Además debe asumirse el riesgo potencial con la misma de irradiar tumores con imprevisible infiltración de estructuras nobles (quiasma óptico, seno cavernoso, hipotálamo, etc.) y el probable hipopituitarismo residual (11).

Desde el advenimiento de la bromoergocriptina en el tratamiento médico de la hiperprolactinemia ha sido replanteada la terapéutica de los prolactinomas. Numerosas series internacionales demuestran que con el tratamiento primario de los macroprolactinomas responden entre el 50 y el 80% de los pacientes con disminución del tamaño tumoral (8), recuperación de la función sexual (6), normalización de los niveles de PRL (10) y descompresión de la vía óptica en escaso tiempo (7-20 días) (3).

Sin embargo la elección inicial de BEC en el tratamiento de estos tumores debe aceptarse como una adecuada alternativa paliativa actual ya que han sido rederidos casos de brusca reexpansión tumoral post-suspensión así como de rápido retorno de la concentración de PRL a los niveles pretratamiento (4).

Empero, debe aceptarse como conclusión que la eficacia de la BEC en reducir el tamaño tumoral, controlar los síntomas clínicos y restaurar la función gonadal ha abierto una nueva perspectiva en el manejo clínico inicial de los macroprolactinomas invasivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bailey OT, Cullen EC: Malignant adenomas of the chromofobe cells of the pituitary body. *Arch Pathol* 29:368-399, 1940.
2. Fahlbusch R: Surgical Failures in Prolactinomas. In: *Pituitary Adenomas*, Edited by DJ Derome, pp 273-284, 1983.
3. Grimson BS, Bowman ZL: Rapid descompresion of anterior intracranial visual pathways with bromocriptine. *Arch Ophthalmol* 100:601-604, 1983.
4. Hall K, Johnston DG, Kendall-Taylor D, Patrick D: The effect of stopping long-term bromocriptine therapy upon serum prolactin levels and the size of large prolactinomas. 3er Eur Workshop on Pituitary Adenomas, Amsterdam, 1983.
5. Landolt AM: Ultraestructure of human sella tumours. *Acta Neurochir Suppl* 22:94-103, 1975.
6. Prescott RWG, Kendall-Taylor P, Hall K y col: Hyperprolactinaemia in men: response to bromocriptine therapy. *Lancet* 1:245, 1982.
7. Randall RV, Laws ER, Abbooud CF y col: Transphenoidal surgical treatment of PRL-producing pituitary adenomas. Results in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 58:108-121, 1983.
8. Razummy J, Moloczniak I, Damilano S, Artese R, Schwartzman R, Mancini A y Driollet Laspiur R: Valoración neuroendócrina de prolactinomas en el hombre. *Rev Neurol Arg* 11:33-47, 1985.
9. Sieck JO, Niles NL, Jinjins JR y col: Extrasellar Prolactinoma Successful management of 24 patients using bromocriptine. *Hormone Res* 23:167-176, 1986.
10. Vance ML, Evans WS, Thorner MO: Diagnosis and treatment. Drugs: Five years later. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 100:78, 1984.
11. von Werder K, Gottsmann M, Brendel C y col: Treatment of prolactinomas. Efficacy of radiotherapy. *Acta Endocrinol* 215:1, 1978.
12. Werner H, Grotte E, Hildebrandt: Giant pituitary adenomas. *Neurosurg Rev* 8:207-220, 1985.