

ACTUALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA: MANEJO DE LOS PROLACTINOMAS DURANTE DE LA GESTACIÓN

UPDATE ON ENDOCRINOLOGY: MANAGEMENT OF PROLACTINOMAS DURING PREGNANCY

Laura A. Cecenarro¹, Paula Estario^{1,2}, María E. Estario^{1,2}, Carolina Fux- Otta³

RESUMEN

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes más comunes. La hiperprolactinemia que generan se asocia con anovulación e infertilidad. OBJETIVOS: a) describir la relación entre hiperprolactinemia y fertilidad, b) revisar los resultados del uso de agonistas dopaminérgicos durante el embarazo y el desarrollo embriofetal y c) actualizar el manejo terapéutico en micro y macroprolactinomas durante la gestación. CONTENIDO: Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de primera línea para prolactinomas de cualquier tamaño o grado de invasión y restauran los ciclos ovulatorios en el 80 a 90 % de las pacientes. La cabergolina se sugiere actualmente en lugar de bromocriptina, debido a su excelente tolerabilidad y prolongada vida media. Se aconseja que la exposición fetal a todos los medicamentos sea lo más limitada posible. Ante la ausencia del período menstrual debe suspenderse el fármaco y confirmar el embarazo. CONCLUSION: Tanto bromocriptina como cabergolina no mostraron evidencia de complicaciones obstétricas ni neonatales, sin embargo, la experiencia con bromocriptina es mayor. Las pacientes con macroprolactinomas deben ser controladas clínicamente y evaluar sintomatología relacionada con el aumento del tamaño tumoral. Si se sospecha crecimiento del adenoma, debe solicitarse resonancia magnética nuclear y examen neuro-oftalmológico. En microprolactinomas la campimetría no es una indicación formal. Hay evidencia de que la lactancia materna no presenta mayor riesgo para el crecimiento tumoral.

Palabras claves: prolactinoma, embarazo, agonistas dopaminérgicos.

ABSTRACT

The prolactinomas are the most common functioning pituitary tumors. The hyperprolactinemia is associated with anovulation and infertility. OBJECTIVES: a) describe the relationship between hyperprolactinemia and fertility, b) review the results of the use of dopamine agonists during pregnancy and embryo-fetal development and c) review the therapeutic management in micro and macroprolactinomas during pregnancy. CONTENT: Medical therapy with dopamine agonists is the best treatment for prolactinomas of any size or invasiveness and restores ovulatory cycles in 80-90 % of patients. Cabergoline currently suggested rather than bromocriptine due to their excellent tolerability and long half-life. In general, it is recommended that fetal exposure to all drugs be limited to as short a period as possible. In the absence of menstrual period, the drug should be discontinued and confirm pregnancy. CONCLUSION: Both, bromocriptine and cabergoline, showed no evidence of obstetric and neonatal complications; however, experience with bromocriptine is higher. The patients with macroprolactinomas should be monitored clinically and evaluate the symptoms related to increased tumor size. If growth in the adenoma is suspected, nuclear magnetic resonance and neuro-ophthalmologic examination should be performed. In microprolactinomas the ophthalmologic examination is no formal indication. There is evidence that breastfeeding no increased risk for tumor growth.

Key words: prolactinoma, pregnancy, dopamine agonists.

1Servicio de Endocrinología. 2Departamento de Neuroendocrinología. Hospital Córdoba. Córdoba, Argentina.

3Departamento de Endocrinología y Diabetes. Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Dirección: Hospital Córdoba. Av. Libertad 2050, Barrio: Pueyrredón. Córdoba Capital. CP: 5000. Argentina
Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de Córdoba. Rodríguez Peña 285. Córdoba Capital CP: 5000. Argentina
E-mail:

laurycece@hotmail.com. meestario@gmail.com.ar. paulaestario@yahoo.com.ar . endofux@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

Los tumores hipofisarios representan entre el 10 al 15 % de las neoplasias intracraneales. La clasificación radiológica y quirúrgica se basa en la localización, tamaño y grado de invasión tumoral. Así, los microadenomas son intraselares y el diámetro máximo es inferior a 10 mm. Los macroadenomas superan los 10 mm y por lo general afectan las estructuras adyacentes de la silla turca. Los tumores hipofisarios se originan en las células adenohipofisarias secretoras de hormonas, por lo cual sus productos de secreción dependen de la célula que le dio origen ⁽¹⁾. Los adenomas secretores de prolactina (PRL) o prolactinomas son los más comunes, con una prevalencia estimada de 500 casos / millón de habitantes. Predominan en la mujer (5/1) entre la tercera y cuarta década de vida, posteriormente la distribución por género comienza a igualarse. En los hombres los tumores son más invasivos y se asocian a signos histopatológicos de crecimiento más rápido. La hiperprolactinemia ocasiona infertilidad en un alto porcentaje de los casos; sin embargo su tratamiento logra restaurar el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y en consecuencia la fertilidad ^(2,3).

Los objetivos de la presente actualización son revisar la relación entre hiperprolactinemia y fertilidad, el uso de agonistas dopaminérgicos durante la gestación y el control de los prolactinomas durante el embarazo.

La galactorrea, los ciclos menstruales alterados y la infertilidad son las principales manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia en mujeres. Los eventos que desencadenan esta complicación incluyen una fase luteínica corta, disminución de los niveles de gonadotropinas (LH y FSH), reducción de las células de la granulosa, de los niveles de estradiol y finalmente amenorrea e infertilidad. En la mayoría de los estudios, se encontró que la hiperprolactinemia suprime la secreción pulsátil de la LH al disminuir la amplitud y frecuencia de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) ^(4,5). Estudios in vitro de ovarios-

tanto murinos como humanos- demostraron que la hiperprolactinemia ocasiona la aparición de hipogonadotropismo al alterar los patrones de secreción de gonadotropinas, antagonizando los efectos estimulantes de FSH sobre la actividad de la enzima aromatasas en las células de la granulosa. Además actúa en forma directa sobre la célula de la granulosa del ovario, estimulando la expresión de la enzima 3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 2, responsable de la biosíntesis de progesterona ^(6,7). En la actualidad el tratamiento farmacológico es considerado de primera elección para los prolactinomas. Los agonistas dopaminérgicos (AD) habitualmente restauran el eje gonadal y la fertilidad, por lo cual se prefieren a la cirugía transesfenoidal al evidenciar mayor eficacia y seguridad ⁽⁸⁾. La bromocriptina, un derivado semisintético alcaloide del opiáceo ergotamina, con acción agonista D2 dopaminérgica, actúa sobre los lactotrofos hipofisarios antagonizando la producción de PRL y restaura la ovulación en el 80 a 90 % de las pacientes. Asimismo, en el 68 % de los casos demostró disminución del tamaño tumoral mayor al 25 %. Sin embargo, las principales desventajas del fármaco son la resistencia (total o parcial) y la intolerancia digestiva persistente; siendo la hipotensión postural el efecto secundario más severo, aunque poco frecuente. Algunos de los nuevos AD, tales como pergolida, quinagolida y cabergolina, han demostrado mejor tolerabilidad y resultados en cuanto a la reducción del tamaño tumoral respecto de la bromocriptina. La cabergolina se sugiere actualmente debido a su prolongada vida media y menor porcentaje de efectos adversos. La cirugía en los prolactinomas se reserva para los casos de resistencia a los AD, no cumplimiento y/o complicaciones con el tratamiento farmacológico ⁽⁹⁻¹²⁾. Cuando una mujer alberga un prolactinoma y recupera su fertilidad con el tratamiento surgen tres interrogantes con el diagnóstico del embarazo:

1-¿Los agonistas dopaminérgicos afectan el desarrollo embrio-fetal?

Las neuronas dopaminérgicas aparecen tem-

pranamente durante el desarrollo - entre la 6° a 8° semana de gestación- y existen varios estudios que sostienen la importancia de la dopamina en la programación motora y cognitiva. Si bien como principio general farmacológico, se aconseja que la exposición fetal a todos los medicamentos sea lo más limitado posible, cuando una mujer en edad de concebir recibe AD se plantea la preocupación y el interrogante sobre los riesgos y beneficios de dichos fármacos. Los datos disponibles sobre los efectos prenatales de los AD son escasos y de los comercializados en nuestro país sólo bromocriptina ha demostrado que cruza la barrera placentaria en estudios efectuados en humanos; la evidencia con cabergolina se limita a trabajos experimentales en modelos animales (13, 14). Se han reportado más de 6000 embarazos expuestos a bromocriptina durante las primeras semanas de gestación y tal uso no ha demostrado un aumento en el porcentaje de abortos espontáneos, embarazos ectópicos, enfermedad trofoblástica, embarazos múltiples o malformaciones congénitas. Estudios de seguimiento a largo plazo en niños de entre 6 meses y 9 años cuyas madres recibieron bromocriptina durante la gestación, no demostraron efectos adversos superiores a los observados en la población general (15). Los datos bibliográficos sobre el uso de cabergolina se reducen a 800 embarazos aproximadamente, de los cuales no se comprobaron que ejerza efectos nocivos sobre el desarrollo embrio-fetal (16-18).

2-¿Cómo influye el embarazo sobre los prolactinomas?

Durante la gestación, el tamaño de la hipófisis y los niveles de PRL aumentan fisiológica y progresivamente. El incremento del estrógeno placentario ocasiona hiperplasia de los lactotrofos hipofisarios, pudiendo llegar el nivel medio de PRL a 207 ng/ml y el tamaño glandular aumentar hasta 136 % (19-21). Los prolactinomas pueden crecer durante la gestación no sólo como resultado del estímulo estrogénico sino además por la suspensión del tratamiento farmacológico con AD. Molicth ME revisó las series de casos publicados hasta la fecha por

diferentes investigadores sobre el riesgo de agrandamiento tumoral sintomático durante la gestación y concluyó que el mismo era del 2,4 % en el caso de los microprolactinomas, 21 % en macroprolactinomas sin antecedente de cirugía o irradiación y 4,7 % para los macroprolactinomas sometidos a cirugía y/o irradiación previa (12). Existen reportes de reducción del tamaño tumoral y de los niveles de PRL en el posparto probablemente secundario a necrosis y microinfartos ocasionados por al estímulo estrogénico, aunque este hallazgo no es confirmado en todas las series (22, 23). Si bien la succión estimula fisiológicamente la liberación de PRL, no hay evidencia que confirme crecimiento tumoral. Con la excepción de los casos que evidenciaron crecimiento tumoral durante el embarazo, la lactancia no se debería restringir. Los AD no se deben reiniciar hasta que se decide finalizar la misma (12, 24).

3-¿Cómo se realiza el seguimiento de los prolactinomas durante el embarazo?

Confirmado el embarazo, la decisión de continuar o no con el tratamiento farmacológico se basa en el tamaño tumoral pregestacional y el control clínico, no siendo necesario el dosaje de PRL (12). En la práctica habitual se suspende el AD en cuanto se conoce el diagnóstico de embarazo (en promedio a los 21 días) en los casos de microprolactinomas. Debido a que el riesgo de incremento tumoral es muy bajo, en estas pacientes no es mandatorio el examen del campo visual periódico. Ante la presencia de visión borrosa, disminución de agudeza visual o cefalea progresiva se debe solicitar campimetría y resonancia magnética nuclear (RMN) sin medio de contraste (25,26). Debido a que la cefalea puede ser inespecífica durante la gestación es importante constatar el incremento tumoral antes de implementar el tratamiento (27). En los macroprolactinomas, si son intraselares se pueden controlar como los microprolactinomas, en cambio si son voluminosos o presentan extensión supraselar se deben seguir periódicamente e individualizar el tratamiento. Si bien no hay un protocolo de seguimiento universalmente aceptado, la ma-

yoría de los expertos recomiendan en estos casos realizar campimetría cada 1-3 meses y si presentan defectos en el campo visual o sintomatología de crecimiento tumoral sugieren realizar la RMN de cerebro ^(12, 28). En los macroprolactinomas voluminosos lo ideal es tener una RMN preconcepcional para usar de base en el control evolutivo durante el embarazo. Ante una paciente portadora de un macroprolactinoma que respondió al tratamiento farmacológico se aconseja suspender el AD cuando el embarazo se confirma, igual conducta se toma en los microprolactinomas. Otra opción es la remoción quirúrgica transesfenoidal del macroadenoma antes de concebir para reducir el riesgo de agrandamiento severo durante el embarazo. Sin embargo, esta alternativa es cuestionada debido a la morbi-mortalidad de la cirugía y al éxito de la misma, ya que sólo en el 60 % se logra la remoción total del tumor, siendo necesario asociar AD para lograr la ovulación ⁽²⁹⁾. La tercera alternativa para los macroprolactinomas es continuar el tratamiento con AD durante todo el embarazo. Esto se justificaría por un lado por la teoría de que si el tumor respondió al tratamiento y se suspende bruscamente puede causar un aumento súbito en el tamaño y por otro lado los AD son menos nocivos para la madre y el feto respecto al tratamiento quirúrgico ⁽¹²⁾. En el caso de las pacientes que suspenden el AD con el embarazo y evidencian crecimiento tumoral la reincorporación del fármaco es generalmente eficaz. En los casos poco habituales de falta de respuesta o si existe empeoramiento del campo visual la cirugía o el parto -si el embarazo está avanzado- serán la recomendación más apropiada ^(12, 28).

En conclusión, el manejo de los prolactinomas durante la gestación dependerá del tamaño y respuesta al tratamiento implementado previo al embarazo y de su evolución clínica periódica durante la gestación. En el caso de necesitar tratamiento se prefiere el uso de AD, siendo la descompresión quirúrgica una conducta excepcional en los casos de fracaso al tratamiento farmacológica con severo compromiso de

estructuras neuronales vecinas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Melmed S: *Hipotálamo e hipófisis: Adenohipófisis*. En: Larsen R. *Williams Tratado de Endocrinología*. Saunders/Elsevier. España 2004, p 193-306.
- 2-Aflorei E, Korbonits M. *Epidemiology and etio-pathogenesis of pituitary adenomas*. *J Neurooncol* 2014; 117: 379–394.
- 3-Bronstein MD. *Disorders of prolactin secretion and prolactinomas*. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 6th edition. Saunders/Elsevier. Philadelphia 2010, p 333–57.
- 4-Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. *Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine*. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 941–948.
- 5-Winters S, Troen P. *Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinaemia*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21: 257–263.
- 6-Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H. *Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary*. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1246–1250.
- 7-Dorrington JH, Gore-Langton RE. *Antigonadal action of prolactin: further studies on the mechanism of inhibition of follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in rat granulosa cell cultures*. *Endocrinology* 1982; 110: 1701–1707.
- 8-Araujo P, Neto L, Gadlha M. *Pituitary Tumor Management in Pregnancy*. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015; 44: 181–197.
- 9- Webster J, Piscitelli G, Polli A. *A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea*. *Cabergoline Comparative Study Group*. *N Engl J Med* 1994; 331: 904–9.
- 10-Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–88.
- 11- Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, et al. *Update in prolactinomas*. *Neth J Med* 2010; 68: 104–12.
- 12- Molitch ME. *Management of the pregnant patient with a prolactinoma*. *Eur J Endocrinol* 2015; 17: 205-213.

- 13- Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Belle Beau A, Lacroix I, Damase-Michel C. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290:263–270.
- 14- Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol* 2004; 190: 8–21.
- 15- Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res* 1985; 22: 239-46.
- 16- Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2011; 25: 885–896.
- 17- Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LF, Guerra E, Gasperi M, Pivonello R & Colao A. Results of a single-center 10-year observational survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98: 372–379.
- 18- Domingue M-E, Devuyt F, Alexopoulou O, Corvilain B & Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 642–648.
- 19- Rigg LA, Lein A & Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 454–456.
- 20- Elster AD, Sanders TG, Vines FS & Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and postpartum: measurement with MR imaging. *Radiology* 1991; 181: 531–535.
- 21- Dinc, H, Esen F, Demirci A, Sari A & Resit Gu'mele H. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta Radiol* 1998; 39: 64-69.
- 22- Crosignani PG, Mattei AM, Scarduelli C, Cavioni V & Boracchi P. Is pregnancy the best treatment for hyperprolactinaemia? *Hum Reprod* 1989; 4: 910-912.
- 23- Samaan NA, Schultz PN, Leavens TA, Leavens ME & Lee YY. Pregnancy after treatment in patients with prolactinoma: operation versus bromocriptine. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1300–1305.
- 24- Ikegami H, Aono T, Koizumi K, Koike K, Fukui H & Tanizawa O. Relationship between the methods of treatment for prolactinomas and the puerperal lactation. *Fertil Steril* 1987; 47: 867-869.
- 25- De Wilde JP, Rivers AW & Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 335–353.
- 26- Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK & Members of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005; 15: 1234-1240.
- 27- Couture N, Aris-Jilwan N & Serri O. Apoplexy of a microprolactinoma during pregnancy: case report and review of the literature. *Endocr Pract* 2012; 18: 147–150
- 28- Almalki MH, Ur E, Johnson M, Clarke DB & Imran SA. Management of prolactinomas during pregnancy-a survey of four Canadian provinces. *Clin Invest Med* 2012; 35: 96–104.
- 29- Belchetz PE, Carty A, Clearkin LG, Davis JC, Jeffreys RV & Rae PG. Failure of prophylactic surgery to avert massive pituitary expansion in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25: 325–330.