

Notas clínicas

CABERGOLINE TREATMENT IN A MAN WITH A GIANT, CLINICALLY NON-FUNCTIONING PITUITARY MACROADENOMA: CLINICAL AND HORMONAL RESPONSE AND REDUCTION IN TUMOR SIZE

Extrasellar extension to the skull base of pituitary tumors is rare. We report the case of a middle-aged man with a giant, clinically non-functioning pituitary macroadenoma and wide extrapituitary extension who presented with slowly developing symptoms due to the effect of the mass (headaches, loss of consciousness, disturbances in smell, taste and perimetry) and hormonal alterations (central hypogonadism, secondary adrenal insufficiency and mild hyperprolactinemia). Because of the extraordinary tumor size (suprasellar extension to the left cavernous sinus, left temporal lobe, clivus, sphenoid sinus and bilateral masticator spaces), surgical management was ruled out and treatment with the dopamine agonist cabergoline was chosen. Cabergoline has affinity for D2 dopamine receptors, exhibiting a more selective, potent and lasting action than bromocriptine. After 8 months of treatment, hormonal values had returned to normal and tumor size was considerably reduced. This effect has been maintained for the subsequent 3 years of treatment and currently only a small part of the tumor remains. The results of magnetic resonance imaging scans from the anterior and posterior pituitary gland and stalk and cisterna chiasmatis are normal. Regarding this case, we discuss the possibility of dopamine agonist treatment of giant pituitary adenomas, both non-functioning and macroprolactinomas, as well as possible predictors of response to this treatment. The risks, long-term adverse effects and complications of this treatment are also discussed.

Key words: Pituitary tumors. Skull base tumors. Dopaminergic agonists. Treatment.

Tratamiento con cabergolina de un paciente con un macroadenoma hipofisario gigante clínicamente no funcionante: respuesta clínica, hormonal y reducción del tamaño tumoral

M.B. SILVEIRA E I. PAVÓN DE PAZ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España.

La extensión extrasellar de los tumores hipofisarios a la base del cráneo es poco frecuente. Comunicamos el caso de un varón de 52 años de edad con un macroadenoma hipofisario gigante clínicamente no funcionante y amplia extensión extrahipofisaria que se presenta con clínica lentamente progresiva, originada mayoritariamente por efecto masa (cefaleas, pérdida de conciencia y alteraciones campimétricas, del olfato y el gusto) y repercusión hormonal (hipogonadismo central, insuficiencia suprarrenal secundaria e hiperprolactinemia leve). La extraordinaria dimensión tumoral (con extensión supraselar al seno cavernoso izquierdo, al lóbulo temporal izquierdo, al clivus, al seno esfenoidal y a los espacios masticatorios bilaterales) hizo desestimar el abordaje quirúrgico, por lo que se inició tratamiento con cabergolina, un agonista dopamínérigo con afinidad por los receptores de dopamina D₂, con una acción más selectiva, potente y duradera que la bromocriptina. A los 8 meses de iniciado el tratamiento se consiguió la normalización de los valores hormonales y una marcada reducción de la masa tumoral, efecto que prosiguió a lo largo de los 3 años de seguimiento de este paciente; en la actualidad persiste un pequeño resto tumoral, con normalidad de las imágenes obtenidas por resonancia magnética nuclear de la adenohipófisis y la neurohipófisis, el tallo y la cisterna supraselar. A propósito de este caso, se discute la posibilidad de tratamiento dopamínérigo de los adenomas hipofisarios gigantes, tanto macroprolactinomas como no funcionantes, así como las posibles estrategias predictoras de respuesta a éste, sus riesgos, sus efectos adversos a largo plazo y sus complicaciones en el tiempo.

Palabras clave: Tumores hipofisarios. Tumores de la base del cráneo. Agonistas dopamínérgicos. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes ha mostrado resultados dispares en los diferentes trabajos publicados. La aparición de potentes agonistas dopamínérgicos (AgDA) como la cabergolina es una de las opciones actuales^{1,2}. Presentamos el caso infrecuente de un varón con un macroadenoma hipofisario gigante clínicamente no funcionan-

Correspondencia: Dra. M.B. Silveira Rodríguez.
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. de Toledo, km 12,5. Getafe. Madrid. España.
Correo electrónico: belensilveira@iespana.es

Manuscrito recibido el 17-3-2004; aceptado para su publicación el 19-7-2004.

te, en quien la extraordinaria extensión tumoral hizo excluir como opción terapéutica el tratamiento quirúrgico. A propósito de este caso, se discute la posibilidad de tratamiento dopaminérgico de los adenomas hipofisarios gigantes y las posibles estrategias encaminadas a la predicción de una respuesta favorable a éste, sus riesgos, sus efectos adversos a largo plazo y sus complicaciones en el tiempo.

CASO CLÍNICO

Historia clínica

Un varón de 52 años, acude al servicio de urgencias por episodios aislados de cefalea holocraneal, leves, con buena respuesta a la analgesia convencional, junto con pérdida intermitente del gusto y el olfato desde hacía 6 meses; en el último mes experimentó alteraciones de la memoria y episodios de pérdida de conciencia, con recuperación espontánea de ésta, de pocos minutos de duración, sin pródromos, movimientos anormales ni estado poscrítico. No refería problemas visuales, auditivos, motores ni sensitivos; tampoco alteraciones del lenguaje ni de la marcha. En la última década notaba su piel más seca y presentaba disfunción eréctil. No manifestaba cansancio, náuseas ni vómitos; su frecuencia defecatoria no había variado y su peso se mantuvo estable. Era ex fumador, hipertenso en tratamiento con amlodipino y experimentaba una hiperlipemia mixta y una hiperuricemia, en tratamiento, respectivamente, con gemfibrozilo y allopurinol. No refería otros antecedentes personales ni familiares relevantes. En la exploración, se observó un buen estado general y de hidratación, con palidez cutánea leve, vello corporal escaso, sin ginecomastia. La presión arterial era de 130/90 mmHg y la frecuencia cardíaca, de 60 lat/min. No se observó fenotipo cushingoide ni acromegálico. La exploración del cuello, la cardiopulmonar, la abdominal y la neurológica fueron normales.

La tomografía computarizada (TC) de cráneo de urgencias mostró una masa selar con invasión del *clivus* y el seno esfenoidal, y con extensión al seno cavernoso izquierdo y la cisterna supraselar, con afección del lóbulo temporal izquierdo. Se efectuó una resonancia magnética (RM), en la que apareció una masa intraselar con extensión supraselar, al seno cavernoso izquierdo, al lóbulo temporal izquierdo, al *clivus*, al seno esfenoidal y a los espacios masticatorios bilaterales (fig. 1).

La determinaciones analíticas fueron: bioquímica normal (glucemia basal, función renal, iones, función hepática, lípidos, proteínas y creatincinasa); hemograma normal, excepto por una leve macrocitosis (VCM de 101 fl); estudio de coagulación normal; tiroxina (T_4) libre de 0,96 ng/dl (valores normales [VN]: 0,80-2,00); tirotropina (TSH) de 0,88 U/ml (VN: 0,30-5,00); prolactina (PRL) moderadamente elevada, de 70 ng/ml (VN < 20); corticotropina (ACTH) basal de 4 pg/ml (VN: 4,7-41); cortisol basal de 0,2 g/dl, con cortisoluria de 24 h de 15,3 g (VN: 40-200); hormona foliculostimulante (FSH) de 2,2 mU/ml (VN: 1-14); hormona luteinizante (LH) de 1,4 mU/ml (VN: 4,5-5,7); testosterona libre de 3,1 pg/ml (VN: 8,7-54,5), y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) de 236 ng/ml (VN en adultos: 92-483) (tabla 1).

El estudio oftalmológico mostró agudeza visual bilateral normal, con palidez de ambas papillas, mayor en el ojo izquierdo, con extensión a la óptica craneal. El examen neurológico reveló parálisis facial izquierda completa, parálisis abducens izquierdo, parálisis pupilar izquierda (miosis) y parálisis de los nervios craneales III, V, VI y VII. La exploración física mostró hipertensión arterial, con pulso irregular, y signos de hipermetabolismo. La exploración endocrinológica mostró niveles elevados de PRL, ACTH, cortisol y FSH-LH, y niveles bajos de TSH y testosterona libre. Los niveles de IGF-1 estaban dentro de los límites normales para edad y sexo. Los niveles de prolactina y FSH-LH estaban elevados en comparación con los niveles normales para edad y sexo.

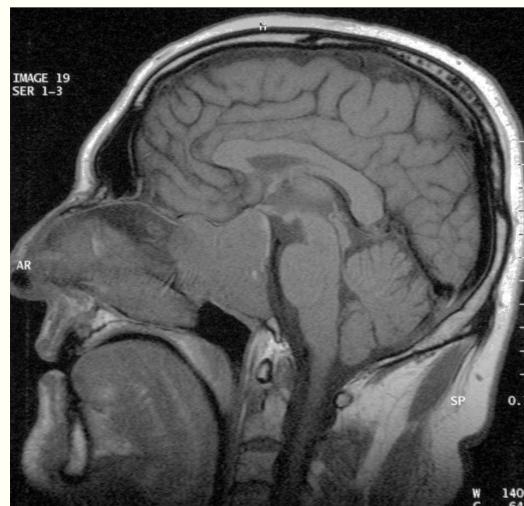
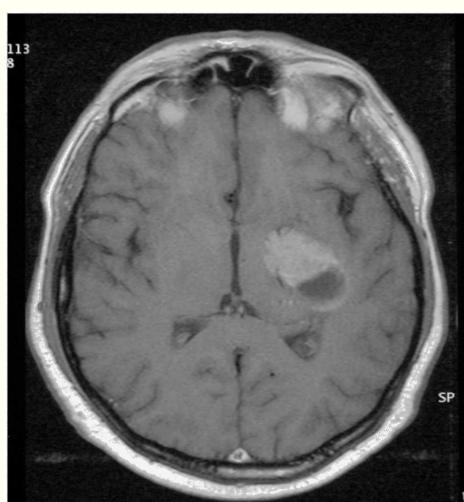
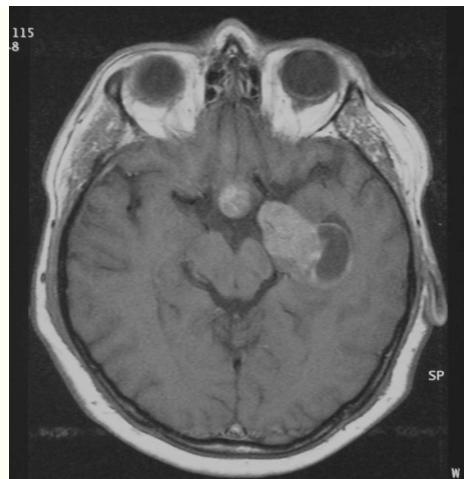


Fig. 1. Imágenes al diagnóstico del macroadenoma pituitario gigante invasivo (resonancia magnética). El paciente presentaba una masa intraselar con extensión extraselar al seno cavernoso izquierdo, el lóbulo temporal izquierdo, el *clivus*, el seno esfenoidal y los espacios masticatorios bilaterales.

TABLA 1. Determinaciones hormonales basales antes y después del tratamiento

	Al diagnóstico	A los 3 años de tratamiento ^a
T ₄ libre (0,8-2,0 ng/dl)	0,96	0,91
TSH (0,3-5,0 U/ml)	0,88	1,3
PRL (hasta 20 ng/ml)	70	4,6
ACTH (4,7-41 pg/ml)	4	15,5
Cortisol (6-26 g/dl)	0,2	8,2
FSH (1-14 mU/ml)	2,2	0
LH (4,5-5,7 mU/ml)	1,4	0,01
Testosterona libre (8,7-54,5 pg/ml)	3,1	14
Cortisoluria en 24 horas (40-200 g)	15,3	—
IGF-1 (en adulto, 92-483 ng/ml)	236	155,6

^aCabergolina 2 mg/semana; hidrocortisona 20 mg por la mañana y 10 mg por la tarde, y enantato de testosterona por vía intramuscular, 250 mg cada 3 semanas.

T₄: tiroxina; TSH: tirotropina; PRL: prolactina; ACTH: corticotropina; FSH: hormona foliculostimulante; LH: hormona luteinizante; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

quierdo y una campimetria alterada: el ojo derecho presentaba una cuadrantanopsia temporal superior y defectos relativos en el campo inferior, y el izquierdo, defectos en el hemicampo superior sin respetar la línea media.

Debido a la facilidad de acceso, se realizó biopsia transnasal, y se encontró un adenoma hipofisario invasor. La inmunohistoquímica (IHQ) reveló positividad para PRL y TSH (débil para LH).

Se realizó una densitometría ósea con Z-scores de +0,99 desviaciones estándar (DE) (fémur) y -1,26 DE (columna lumbar).

Se inició tratamiento sustitutivo con 30 mg/día de hidrocortisona. Debido a la gran extensión del tumor se desestimó el tratamiento quirúrgico. El tratamiento radioterápico se consideró arriesgado debido al tamaño tumoral, el lapso temporal de efecto y el riesgo de daño a la vía óptica y de radionecrosis. En el momento del planteamiento terapéutico inicial no se disponía de los resultados de la IHQ, y la elevación moderada de la PRL sugería un macroadenoma invasor no funcional, con compresión del tallo hipofisario. Pese a los pocos casos descritos en la bibliografía, se decidió iniciar tratamiento con cabergolina, un AgDA, a dosis de 2 mg/semana. Se continuó el tratamiento antihipertensivo con amlodipino y se inició tratamiento anticomicial con valproato sódico y tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona intramuscular; el paciente no toleró nunca la vía transdérmica.

Se produjo la normalización de las cifras de PRL (4,6 y 13 ng/ml) y de testosterona libre (11 y 14 pg/ml). Las pruebas de función tiroidea se mantuvieron en equilibrio, no se produjeron alteraciones del IGF-1, y los valores de ACTH basal se mantuvieron entre 20 y 40 pg/ml (VN: 4,7-41), con una presión arterial correcta y cifras de iones en sangre normales (tabla 1). Debido al hallazgo reiterado de cifras de ACTH basal en valores normales, en un paciente con insuficiencia suprarrenal secundaria en tratamiento corticoide sustitutivo, se procedió a realizar, a los 3 años de tratamiento con cabergolina, una prueba de estímulo (hipoglucemia insulínica; tabla 2), durante la que no se produjo un ascenso de ACTH ni de cortisol, por lo que quedó confirmada su insuficiencia suprarrenal secundaria.

El efecto más notable del tratamiento con cabergolina fue la reducción de la masa tumoral. En la RM realizada a los 8 meses del diagnóstico, se evidenció una gran reducción de

TABLA 2. Hipoglucemia insulínica para revaluación del eje hipófisis-suprarrenal después de 3 años de tratamiento con cabergolina

	Basal	30 min	45 min	60 min
Cortisol (g/dl)	8,2	3,9	4,9	5,5
ACTH (pg/ml)	15,5	16,6	11,8	14,8

ACTH: corticotropina.

la masa tumoral; persistían restos de macroadenoma hipofisario en la porción medial de la región temporal izquierda, con adenohipófisis y neurohipófisis, tallo y cisterna supraselar normales. En el último control por RM realizado a los 2 años y medio del diagnóstico (fig. 2) se apreció una mayor disminución de la masa tumoral, aunque con persistencia de un pequeño resto tumoral en la porción medial de la región temporal izquierda.

Asimismo, hubo mejoría de los controles campimétricos, con una práctica normalidad del ojo izquierdo y una marcada disminución del defecto del cuadrante superior del ojo derecho, con escasos defectos dispersos en campo superior.

Clínicamente, el paciente se encuentra bien, con mejoría del tono vital y de su función sexual y ausencia de efectos adversos del tratamiento.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un varón de 52 años de edad con un macroadenoma hipofisario gigante, un prolactinoma clínicamente no funcional (positivo para PRL y TRH en IHQ) con amplia extensión extrahipofisaria a la base del cráneo, causante de una clínica lentamente progresiva (efecto masa). La falta de correlación entre el tamaño tumoral y la duración de los síntomas ya se ha comunicado en otros estudios^{3,4}. Como repercusión hormonal se produjo hipogonadismo central, insuficiencia suprarrenal secundaria e hipoprolactinemia leve, en rango sugerente de compresión de tallo hipofisario (máximo valor pretratamiento de 79 ng/ml).

La invasión de la base del cráneo por adenomas hipofisarios es rara. Debido a que ocasionalmente se han detectado macroprolactinomas gigantes de tal extensión, algunos autores recomiendan la determinación de PRL en todos los grandes tumores de la base del cráneo con participación del área pituitaria, con el fin no llevar a cabo terapias quirúrgicas inapropiadas⁵. El tratamiento con AgDA normaliza los valores de PRL y reduce significativamente la masa tumoral en más del 75% de los macroprolactinomas^{6,7,8}, e incluso consigue la completa desaparición de la masa tumoral⁸. Por tanto, su identificación prequirúrgica es imprescindible ya que puede constituir una primera línea de tratamiento. Como muestra este caso, encontrar una elevación moderada de la PRL no descarta una respuesta a los AgDA, y la IHQ puede tener un valor predictivo. La cabergolina es un AgDA con afinidad por los receptores de dopamina D₂, con una acción más selectiva, potente y duradera que la bromocriptina⁹, con una vida media de aproximadamente 65 h. La

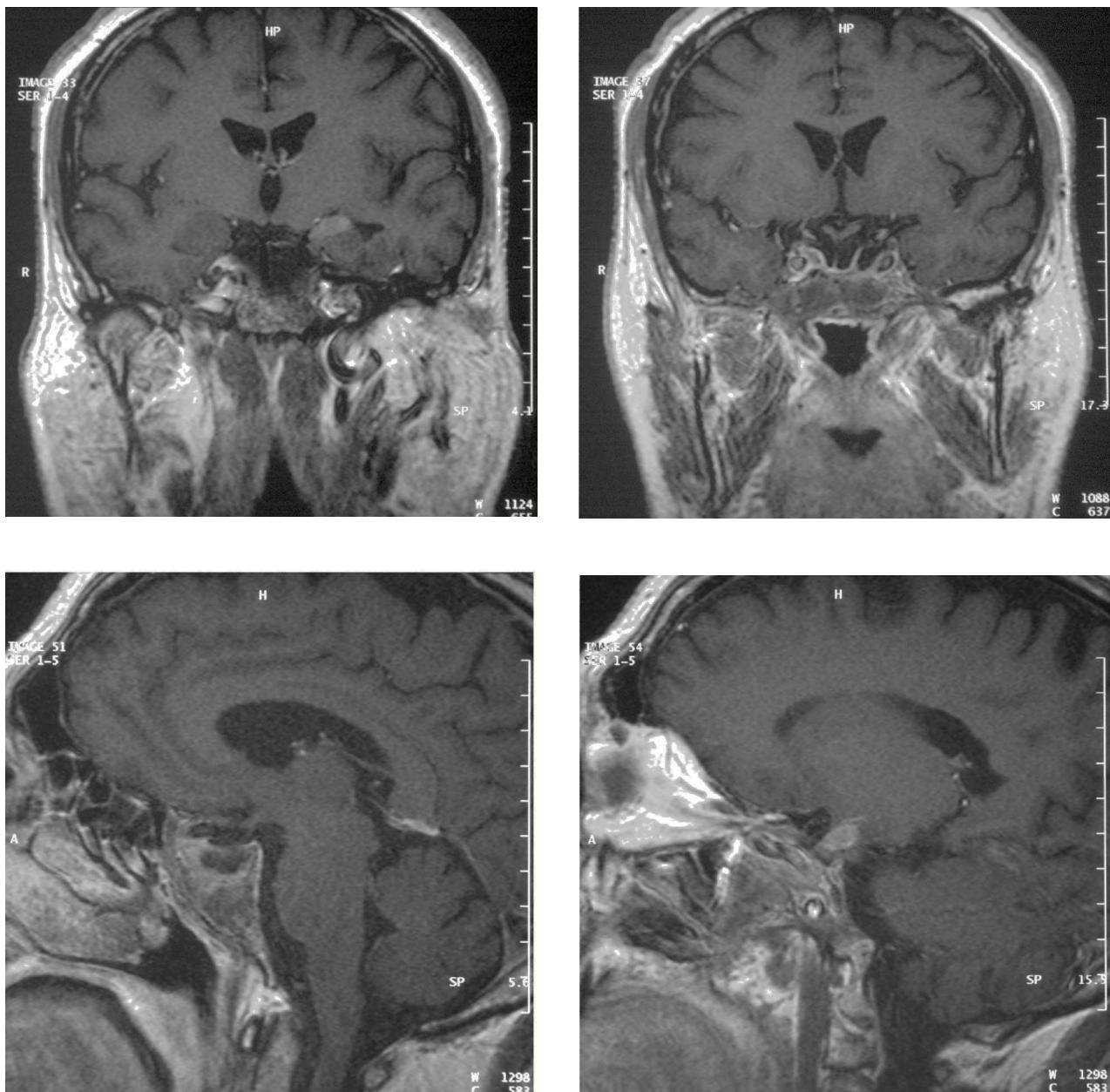


Fig. 2. Imágenes del macroadenoma pituitario gigante invasivo a los 2,5 años de tratamiento con cabergolina (resonancia magnética). Se evidencia una gran reducción de la masa tumoral; persiste un pequeño resto del macroadenoma hipofisario en la porción medial de la región temporal izquierda, y se identifican la adenohipófisis y la neurohipófisis, el tallo y la cisterna supraselar normales.

eficacia de la cabergolina y su dosis necesaria dependen de la expresión de receptores D₂ en el tejido tumoral, más que de su volumen o de las cifras de PRL. De hecho, la disminución tumoral no siempre se acompaña de un descenso equiparable de PRL¹⁰. En la bibliografía se han descrito casos de tratamiento de macroprolactinomas gigantes con importante extensión extraselar y respuesta favorable al tratamiento dopamínérgico^{5,11}, incluso con total desaparición de cualquier resto tumoral¹², aunque con lapso de actuación farmacológica variable. Puede que la reducción

de masa tumoral sea mayor en pacientes no tratados previamente con otros AgDA⁸. Sin embargo, los casos descritos presentaban cifras de PRL mucho más elevadas^{5,8,11}. En el caso de tratamiento farmacológico con cabergolina en adenomas hipofisarios no funcionantes, los resultados son variables, con una tasa de respuesta y un porcentaje de reducción de masa tumoral menor¹. Debido a la falta de otras opciones terapéuticas, en los pacientes en que esté contraindicado o se haya rechazado el abordaje quirúrgico y radioterápico, el tratamiento con cabergolina puede ser la única al-

ternativa. Algunos autores proponen como posible herramienta de predicción de respuesta a AgDA en tumores hipofisarios no funcionantes la visualización de la expresión *in vivo* de receptores D₂ mediante radiotrazadores específicos como la ¹²³I-metoxibenzamida^{2,13}. También se ha evaluado como predictor de respuesta a los AgDA la capacidad de secreción de LH, FSH y subunidad alfa, basal y tras estímulo (TRH)¹⁴.

A pesar de la buena tolerancia a la cabergolina, en general y en nuestro caso, existen 2 riesgos fundamentales en tumores hipofisarios gigantes. Uno de ellos es la rinorrea de líquido cefalorraquídeo, que aparece de forma espontánea con la reducción de tamaño del tumor y que implica la necesidad de tratamiento quirúrgico, para evitar el desarrollo de una meningitis secundaria. Parece que el tratamiento previo con cirugía o radioterapia incrementa este riesgo¹⁵. El segundo concierne a sus posibles efectos adversos y al desarrollo de resistencia en tratamientos prolongados. En un estudio retrospectivo¹² de 17 años de 46 casos de prolactinoma en varones, 34 de los cuales eran macroprolactinomas, ningún paciente experimentó un incremento de la masa tumoral durante el tratamiento con AgDA (bromocriptina o cabergolina).

Para algunos autores, el tratamiento radioterápico es considerado una parte esencial del tratamiento a largo plazo de estos tumores¹⁶. Sus efectos son lentos y prolongados temporalmente, y debe considerarse el riesgo de hipopituitarismo progresivo, especialmente con una buena función hipofisaria en el diagnóstico. Es otra opción terapéutica, en ciertos casos, como alternativa o en combinación con AgDA o con un abordaje quirúrgico reductor de masa.

Pese a la favorable respuesta obtenida con el tratamiento dopaminérgico, es imprescindible un seguimiento cuidadoso a largo plazo, ya que se ha descrito la resistencia a AgDA y raramente la malignización del tumor¹⁷, definido por la presencia de metástasis y aparentemente no relacionado con la capacidad de invasión de estructuras vecinas^{5,18}.

2. Colao A, Di Sarno A, Marzullo P, Di Soma C, Cerbone G, Landi ML, et al. New medical approaches in pituitary adenomas. *Horm Res* 2000;53(Suppl 3):76-87.
3. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donkier J, Tourniaier J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2102-7.
4. Hulting AL, Muhr C, Lundberg PO, Werner S. Prolactinomas in men: clinical characteristics and the effect of bromocriptine treatment. *Acta Med Scand* 1985;217:101-9.
5. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Santoro A, Esposito V, Ferrante L, Delfini R, et al. Giant prolactinomas presenting as skull base tumors. *Surg Neurol* 2002;57:99-104.
6. Bevan JS, Webster CW, Scanlon MF. Dopamine agonist and pituitary tumor shrinkage. *Endocrine Rev* 1992;13:220-40.
7. Molitch ME, Thorner O, Wilson C. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:996-1000.
8. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naïve patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2247-52.
9. Colao A, Lombardi G, Anunziato L. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:555-74.
10. Cannava S, Bartolone L, Blandino A, Spinella S, Galatioto S, Trimarchi F. Shrinkage of a PRL-secreting pituitary macroadenoma resistant to cabergoline. *J Endocrinol Invest* 1999;22:306-9.
11. Corsello SM, Ubertini G, Altomare, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:662-70.
12. Pinzone JJ, Katzenelson L, Danila DC, Pauker DK, Miller CS, Klibanski A. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3053-7.
13. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Cerbone G, Di Sarno A, Di Soma C, et al. Hormone levels and tumor size response to quinagolide and cabergoline in patients with prolactin-secreting and clinically non-functioning pituitary adenomas: predictive value of pituitary scintigraphy with ¹²³I-methoxybenzamide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:437-45.
14. Andesen M, Bjerre P, Schrøder HD, Edal A, Hoilund-Carlsen PF, Pedersen PH, et al. In vivo secretory potential and effect of combination therapy with octreotide and cabergoline in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:23-30.
15. Leong KS, Foy PM, Swift AC, Atkin SL, Hadden DR, MacFarlane IA. CSF rhinorrhea following treatment with dopamine for massive invasive prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:43-9.
16. Cook RJ, Utley D, Wilkins PR, Archer DJ, Bell BA. Prolactinomas in men masquerading as invasive skull base tumors. *Br J Neurosurg* 1994;8:51-5.
17. Delgrange E, Crabbé J, Donkier J. Late development of resistance to bromocriptine in a patient with macroprolactinoma. *Horm Res* 1998;134:454-6.
18. Scheithauer BW, Randall RV, Laws ER, et al. Prolactin cell carcinoma of the pituitary. Clinicopathology, immunohistochemical, and ultrastructural study of a case report with cranial and extracranial metastasis. *Cancer* 1985;55:598-604.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lohmann T, Trantakis C, Biesold M, Prothmann S, Guenzel S, Schobert R, et al. Minor tumor shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline. *Pituitary* 2001;4:173-8.