

CARTAS AL EDITOR

PROLACTINOMA

El artículo "Prolactinoma: tratamiento médico" de los doctores B. Reyes Leal, E. Bernal y de la Sra. R. de Alayón (1) presenta conceptos que son objeto de controversia en la literatura médica de hoy, razón por la cual nos parece de interés para los lectores de la revista poner en su consideración otros puntos de vista sobre el tema.

Ante todo, nos parece de gran interés la aparición en las publicaciones médicas colombianas de trabajos como el que nos ocupa, por tratarse de una patología que hasta hace pocos años era desconocida en nuestro medio y es grato encontrar grupos de investigadores que presentan su aporte original en temas tan altamente especializados. Este esfuerzo, particularmente el relacionado con el tema de la prolactina ya ha sido objeto de estudios importantes, uno de ellos por G. Lastra (2), quien ha publicado recientemente una revisión a la cual haremos referencia a lo largo de esta discusión.

Uno de los aspectos más importantes en el diagnóstico y seguimiento de la patología

selar, especialmente la tumoral, son los criterios radiológicos los cuales han sido bien establecidos por Taveras y Wood (3, 4, 5), quienes determinaron valores aceptados en cuanto al tamaño de la silla turca en las medidas obtenidas en la placa convencional lateral de cráneo así: diámetro anteroposterior 5-16 mm, diámetro vertical (profundidad) 4-12 mm. Por encima de estos valores se considera que hay aumento del tamaño de la silla turca. Además de esto se incluye la cuantificación del volumen selar, de especial interés para valorar el seguimiento de los tumores:

$$\text{Volumen en cc} = \frac{1/2 (\text{longitud} \times \text{ancho} \times \text{profundidad})}{1.000}$$

Cuando se encuentran lesiones, Vezina (6) tiene una clasificación que ayuda a establecer criterios para el manejo de esta patología:

Grado I: silla de tamaño y aspecto normales con abombamiento unilateral del piso.

Grado II: silla aumentada de tamaño sin compromiso supraselar.

Grado III: silla aumentada de tamaño con destrucción limitada del piso.

Grado IV: silla aumentada de tamaño con destrucción extensa y compromiso supra y paraselar.

Habría sido de gran valor que en los casos que publican los autores se hubiera estudiado estos parámetros y, como podemos inducir de lo anterior, también el estudio tomográfico de la silla turca, única forma de documentar los grados I, II y III de la clasificación de Vezina.

Hablar, así mismo, de "proceso expansivo hipofisario" en un informe radiológico nos parece vago y desafortunadamente no se han presentado en el artículo los controles radiológicos de 6 de los 9 pacientes estudiados. En el caso 3 parece poco acertado hablar de "destrucción prácticamente total de la silla" tratándose, más bien, según la clasificación de Vezina de un grado III.

No se debe olvidar que desde el punto de vista neurológico todo paciente con patología neuroendocrina debe ser exhaustivamente estudiado en los siguientes aspectos:

1. Campos visuales: controles frecuentes en el seguimiento.

2. Fundoscopia: no olvidar que la hipertensión intracraneana, rara en estos tumores en sus comienzos, puede producir papiledema cuando son de gran tamaño, situación encontrada con alguna frecuencia en nuestro medio; de otro lado, la atrofia óptica primaria con compresión directa del nervio o quiasma ópticos por tumores selares.

3. Examen mental: es de especial interés, dada la relación de estas lesiones con el hipotálamo y el lóbulo frontal, sin olvidar, por supuesto, otras alteraciones endocrinas asociadas.

Asumimos que en los casos publicados estos datos se han omitido por encontrarse normales.

No se han incluido los valores normales y "tumoraes" de prolactinemia que guíen en el diagnóstico y seguimiento posteriores (2) e ilustren al lector.

Al mencionar, sobre este tema, que los tumores hipofisarios no existen reconociendo solamente la existencia de hiperplasias, presumimos que los autores se refieren específicamente a los prolactinomas. Este punto ha sido ampliamente discutido en la literatura y en la actualidad hay acuerdo unánime alrededor de la existencia inequívoca de los tumores hipofisarios y dentro de ellos los productores de prolactina, desde micro hasta macroadenomas; inclusive autores como Krieger, Vezina y Hardy los han localizado muy bien dentro de la silla turca y establecido su relación con otras neoplasias secretantes (2, 6, 7, 8).

Estamos identificados con lo expuesto por Lastra (2) en su revisión y pensamos que el manejo de esta entidad es diferente del expuesto por los autores cuando dicen que: "el primer enfoque terapéutico frente al síndrome amenorrea-galactorrea-hiperprolactinemia, con o sin trastorno del campo visual, es la administración de bromocriptina", de acuerdo a los siguientes criterios (2, 5, 6, 9, 10):

1. La limitación del valor terapéutico de la bromocriptina ha sido bien establecida en estudios con varios años de seguimiento y está ampliamente documentada la recaída al suspender la medicación, incluyendo la persistencia en el crecimiento del tamaño selar, que nos indica una lesión indudablemente tumoral.

2. Ha sido reconocido en muchos centros que un paciente con un síndrome como el que nos ocupa, acompañado de alteraciones morfológicas de la silla turca, es de tratamiento quirúrgico. Se realiza hipofisectomía o extirpación tumoral por vía

transesfenoidal y el método microquirúrgico si la lesión está limitada a la silla turca, o por vía subfrontal o subtemporal si la lesión se ha expandido por encima del quiasma óptico.

3. El seguimiento adecuado de nuestros pacientes no siempre se logra, como sucede en los casos presentados en el artículo, hecho que debe tenerse en cuenta para decidir el tratamiento médico o quirúrgico para evitar exponer al paciente a riesgos innecesarios de ceguera, lesiones hipotálamicas serias, síndromes frontales incapacitantes y apoplejía pituitaria por crecimiento exagerado de lesiones no controladas, que ponen en peligro la vida del enfermo por abandono del tratamiento.

4. El alto costo de la droga, que ya ha sido criticado en países desarrollados (9), creemos que debe ser tenido en cuenta en nuestro medio. Un comprimido de 2,5 mg de bromocriptina cuesta \$38,00 y se requieren de 1 a 3 comprimidos diarios de la droga, con un costo promedio de \$114,00 diarios y \$3.420,00 mensuales, cifra importante para la precaria situación económica del común de nuestros pacientes, exponiéndoles a frecuentes recaídas de su enfermedad por abandono del tratamiento.

5. Debemos recalcar la necesidad de un buen seguimiento desde el punto de vista clínico, y radiológico (establecer el verdadero tamaño y volumen selar), para poder establecer conclusiones más valideras a largo plazo y no con seguimientos tan cortos como seis o siete meses.

En conclusión, creemos que pacientes con el síndrome amenorrea-galactorrea-hiperprolactinemia, deben ser sometidos a una excelente valoración clínica neurológica, endocrinológica y radiológica antes de prescribirles procedimientos terapéuticos cuyo valor se reconoce como limitado, que pueden conducir a errores al médico no experimentado con un síndrome de tantas etiologías (2,11), exponiendo al paciente a riesgos muy serios; dejando

claramente establecido la existencia de tumores hipofisarios, entre ellos los prolactinomas, que requieren tratamiento quirúrgico y que la bromocriptina puede ser una alternativa temporal o paliativa en algunos casos, pero no es la solución definitiva de este problema (2).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— REYES LEAL B, BERNALE, de ALAYON R. Prolactinoma: tratamiento médico. *Acta Med Col* 1981; 6: 217-223.
- 2.— LASTRA G. Hiperprolactinemia, revisión del tema. *Rev Fac Med UN Colombia* 1981; 39:143-158.
- 3.— TAVERAS J, WOOD E. *Diagnostic neuroradiology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1977: 65-89.
- 4.— LUKIN R, TOMSICK T, CHAMBERS A. Neuroradiology of sellar and parasellar lesions with emphasis on computerized tomography. In: *Clinical Neurosurgery*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1977, 24:118-150.
- 5.— HARDY J. Transsphenoidal operations on the pituitary. *Signature Series Codman* 1975; 1: 1-16.
- 6.— VEZINA JL. Prolactin secreting pituitary adenomas: radiologic diagnosis. In: ROBIN C, MARTER M, eds. *Progress in prolactin physiology and pathology*, eds. Elsevier North Holland Medical Press; 1978: 351-360.
- 7.— KRIEGER D. The hypothalamus and neuroendocrine pathology. In: KRIEGER DT, HUGHES JC, eds. *Neuroendocrinology*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates Inc.; 1980: 13-22.
- 8.— HARDY J, BEAUREGARD H, ROBERT F. Prolactin-secreting pituitary adenomas: transsphenoidal microsurgical treatment. In: ROBIN C, MARTER M, eds. *Progress in prolactin physiology and pathology*. Elsevier North Holland Medical Press; 1978: 361-370.
- 9.— L HERMITE M, CAUFRIEZ A, BADAWI M, SUGAR J. Selected aspects of hyperprolactinemia and its management. In: ROBIN C. and MARTER M, eds. *Progress in prolactin physiology and pathology*. Elsevier North Holland Medical Press; 1978: 397-414.
- 10.— CHRISTY I, TINDALL G. Endocrinologic diagnosis of pituitary tumors: Indications for surgery. *Clinical neurosurgery*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1977; 24: 151-166.
- 11.— ERZIN C, KALMAN K, HORVATH E. Hiperprolactinemia: morphologic and clinical considerations. *Med Clin North Amer* 1978; 62: 393-408.

Dr. Ignacio Vergara García: Profesor Asociado de Neurología, Jefe Sección de Neurología, Centro Hospitalario San Juan de Dios, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Dr. Ricardo Molina Valencia: Residente III de Neurocirugía, Instructor Asociado de Morfología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

RESPUESTA

Mucho agradecemos el interés prestado a nuestro trabajo "Prolactinoma: tratamiento médico" publicado en el número 2 del volumen 6 de Acta Médica Colombiana. Estamos, en efecto, enfrentados a una de las etapas más estimulantes de la endocrinología con enormes repercusiones sobre nuestras nociones de fisiología, patología y terapéutica.

No creemos que sea de mucha importancia el precisar en forma exhaustiva las alteraciones radiológicas o inclusive escanográficas de la región selar o periselar. Sobre un total de 1093 pacientes estudiadas solamente 20 han mostrado alteraciones radiológicas y de ellas 3 han presentado problemas de campo visual. Hemos observado pacientes con 30 años de evolución de una hiperprolactinemia que no presentan signos de compresión. Nos parece que el síndrome debe ser diagnosticado y tratado mucho antes de que tales cambios sucedan, lo cual es fácil ya que la sintomatología es, en la mayoría de los casos, obvia. Transmitiremos sin embargo estas recomendaciones a los servicios de radiología del Hospital San Juan de Dios y la Clínica Marly cuyos servicios e informes hemos empleado.

Cuando se habla de neuroendocrinología no se hace referencia a los cambios radiológicos, a la compresión del nervio óptico o a un síndrome de hipertensión endocraneana. La palabra neuroendocrinología se refiere al hecho de que una célula nerviosa pueda sintetizar y liberar sustancias que controlan el funcionamiento de órganos distantes, a la fisiología del control de la secreción de dichas sustancias y a la patología que tenga relación con una anomalía en este sistema. Fuera de las siete sustancias conocidas como neurotransmisores hasta 1970 (pequeñas moléculas de peso molecular alrededor de 200): acetilcolina, noradre-

nalina, dopamina, serotonina y aminoácidos como el ácido glutámico, el ácido aspártico y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), durante los años 70 se puso en evidencia la presencia en el cerebro de por lo menos 20 sustancias de peso molecular más elevado, péptidos, algunos de los cuales, cosa extraordinaria, ya habían sido localizados y aislados en el tracto digestivo (gastrina, colecistoquinina-CCK- el péptido intestinal vasoactivo, la insulina y el glucagón.

Los péptidos hallados en el cerebro pueden subdividirse en tres categorías: los que tienen que ver directamente con la función hipofisaria (TRH, FSH-LH RH), los que pertenecen al grupo de las endorfinas (encefalinas) y los que parecen tener una distribución extensa lejos del cerebro, principalmente la somatostatina y lo que podríamos llamar hormonas gastrointestinales. Es a todo este conjunto, a su fisiología y patología, que se refiere el término neuroendocrinología. La compresión del quiasma o los trastornos neurológicos que puedan resultar de un aumento de tamaño de la hipófisis reciben obviamente el nombre de patología selar yuxtaselar y es este campo el que concierne, al menos parcialmente, a la neurología. Como lo hemos dicho constituye la ínfima parte de los trastornos neuroendocrinos. Al referirnos a la patología selar y a los mal llamados todavía tumores hipofisarios nos permitimos citar la estadística de Krieger (1). Sobre 171 casos de patología selar estudiados en el Mt. Sinai de Nueva York en los últimos diez años, encuentran: 127 adenomas cromóforos, 30 acromegalias, 25 craneofaringiomas, 9 meningiomas supraselares, 1 astrocitoma paraselar, 1 infundibuloma, 1 aneurisma intracilindrario y 2 gliomas del nervio óptico. Es decir, que si aceptamos que los adenomas cromóforos eran en su mayor parte prolactinomas (tema sobre el cual existe abundante li-

teratura), 157 de los 196 casos son trastornos funcionales hipofisarios (tanto la acromegalia, o sea el exceso de producción de hormona de crecimiento, como el exceso de ACTH, que causa una hiperplasia adrenal bilateral, son también consecuencia de alteraciones hipotálamo-hipofisarias) los cuales actualmente (prolactinomas) o en el futuro cercano son controlables por tratamiento médico. Es obvio que los demás, 39 casos en 10 años, son problemas estrictamente neurológicos en los cuales la neuroendocrinología no tiene nada que ver.

Nos encantaría conocer los casos de los doctores Vergara y Molina de hiperprolactinemia, operados en Colombia en los cuales se haya logrado una función hormonal normal. Por nuestra parte, podemos mostrarles los casos operados en los cuales las cifras de prolactina y el déficit hormonal hipofisario han persistido después de cirugía obligando a la administración postquirúrgica de bromocriptina.

No podría terminar esta nota sin manifestar que me agrada saber que ustedes están de acuerdo con lo expuesto por el Dr. Lastra en su revisión sobre prolactina en la revista de la Facultad, simplemente por el hecho de que el Dr. Lastra ya no está de acuerdo con lo que pensaba en esa época.

Me permito también anotarles que los dos casos citados en este artículo, página 150, conciernen. El primero, una mujer de 27 años de edad con alteraciones selares quien viene menstruando normalmente tratada con bromocriptina y, el segundo, una paciente de 43 años, con alteraciones de la silla turca quien fue operada, con-

tinuó con galactorrea y tuvo que ser manejada con bromocriptina.

En el momento en el cual leí esa publicación le pregunté al Dr. Lastra, un poco extrañado, por qué exponía estos puntos de vista. Su respuesta fue que, en primer lugar, ese artículo había sido escrito hacia ya algún tiempo y en segundo lugar, que en él no presentaba una opinión personal sino simplemente resumía lo que pensaban los demás en ese momento. Pueden estar seguros que ninguno de los miembros de esta sección, incluyendo al Dr. Lastra, enviaremos a cirugía ningún paciente en el cual encontremos hiperprolactinemia con o sin alteraciones de la silla turca o el campo visual, sin haber utilizado una terapia previa con bromocriptina o cualquier agente dopaminérgico que pueda aparecer en el futuro.

Por último y de la manera más cordial los invito a leer un trabajo proveniente del Beth Israel Hospital, Lahey Clinic, Brigham Women's Hospital y Harvard Medical School, todos de Boston, cuyo título es muy elocuente y suena mejor en inglés: "Bromocriptine reduced pituitary tumor size and hypersecretion. Requiem for pituitary surgery?" (2).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— KRIEGER HP. Sellar and juxtasellar disease: a neurologic viewpoint. In: KRIEGER DT, HUGUES JC, eds. Neuroendocrinology. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates Inc.; 1980: 275-283.
- 2.— SPARK RF, BERGLAND R, BAKER R, BIENFANG D. Bromocriptine reduced pituitary tumor size and hypersecretion: requiem for pituitary surgery?. Scientific manuscripts. 50th anniversary meeting American Association of Neurological Surgeons. 1981: 60-61.

Dr. Bernardo Reyes-Leal: Profesor Asociado, Jefe Endocrinología Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.