

Rol actual de la cirugía endoscópica endonasal en el tratamiento de los prolactinomas

Ana Melgarejo,¹ Gloria Tubert,² Mirtha Guitelman,³ Silvina Figurelli,⁴
Sebastián Lescano,⁵ Martín Guevara¹

¹Sección Neurocirugía, Hospital Universitario CEMIC & División Neurocirugía, Hospital Juan A. Fernández.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

²Servicio de Endocrinología, Hospital Juan A. Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

³División Endocrinología, Hospital Carlos Durand. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

⁴División Anatomía Patológica, Hospital Juan A. Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

⁵Servicio de Resonancia Magnética, Hospital Juan A. Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

RESUMEN

Introducción: los prolactinomas son los adenomas hipofisarios funcionantes más frecuentes y la primera opción de tratamiento es la farmacológica en la mayoría de los casos. La cirugía está indicada en pacientes con resistencia o con intolerancia a los Agonistas Dopaminérgicos (AD).

Objetivos: evaluar las características clínicas, bioquímicas y por imágenes de un grupo de pacientes con prolactinomas que requirieron Cirugía Endoscópica Endonasal (CEE) y analizar los resultados quirúrgicos.

Material y métodos: se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 17 pacientes (8 mujeres / 9 varones) con diagnóstico de prolactinoma pertenecientes a dos hospitales de la ciudad de Buenos Aires, los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente en el periodo comprendido entre enero de 2011 y junio de 2021. Se analizaron las indicaciones de la cirugía y los resultados quirúrgicos obtenidos, y se realizó una revisión de la literatura referente al tema.

Resultados: Las indicaciones para la cirugía en los 17 pacientes fueron: 8 resistencia a los AD, 2 intolerancia a los AD, 2 apoplejía tumoral, 2 fistula de líquido cefalorraquídeo (LCR), 1 adenoma quístico, 1 compromiso visual severo y 1 macroadenoma por sospecha de adenoma no funcional (ANF). Según el tamaño tumoral, se clasificaron en 16 macroadenomas (Ma), 5 de ellos > 4 cm o gigantes (G), y sólo una paciente con microadenoma (Mi) e intolerancia a los AD. Se logró la resección total en 8 pacientes, subtotal en 5 y parcial en 4. Se obtuvo la remisión bioquímica en 7 casos (41,2%) con cirugía (1 Mi /5 Ma/1 G) y los 10 restantes (6 Ma/4 G) requirieron terapia farmacológica y/o radioterapia (RT) adyuvante, de los cuales 5 se encuentran con enfermedad activa. Publicaciones recientes avalan el resurgimiento del tratamiento quirúrgico para este subtipo de adenomas, sobre todo en microadenomas, debido principalmente al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, que permitió obtener mejores resultados postoperatorios en relación a la remisión bioquímica y menor tasa de complicaciones.

Conclusión. La CEE permite una alta tasa de curación en microprolactinomas y macroprolactinomas no invasores debiendo ser considerada como una opción viable y concreta durante la evaluación multidisciplinaria de estos pacientes.

Palabras clave. Agonistas dopaminérgicos, Adenoma hipofisario, Cirugía endonasal endoscópica, Cirugía transesfenoidal.

Current role of endoscopic endonasal surgery in the management of prolactinomas.

ABSTRACT

Background: prolactinomas are the most frequent functioning pituitary adenomas and the first treatment option is pharmacological in most of them. Surgery is indicated in patients with resistance or intolerance to Dopaminergic Agonists (DA).

Objectives: to evaluate the clinical, biochemical and imaging characteristics of a group of patients with prolactinomas who required Endonasal Endoscopic Surgery (EES) and to analyze the surgical results.

Methods: the medical records of 17 patients (8 women / 9 men) diagnosed with prolactinoma belonging to two hospitals in the city of Buenos Aires, who underwent surgery in the period from January 2011 and June 2021. The indications for surgery and the surgical results obtained were analyzed, and a review of the literature on the subject was carried out.

Results: The indications for surgery in the 17 patients were: 8 DA resistance, 2 DA intolerance, 2 tumor apoplexy, 2 cerebrospinal fluid (CSF) fistula, 1 cystic adenoma, 1 severe visual impairment, and 1 macroadenoma due to suspected non-functional adenoma (NFA). According to tumor size, they were classified into 16 macroadenomas (Ma), 5 of them > 4 cm or giant (G), and only one patient with microadenoma (Mi) and intolerance to AD. Total resection was obtained in 8, subtotal in 5 and partial in 4 patients. Biochemical remission was obtained in 7 cases (41.2%) with surgery (1 Mi/5 Ma/1G) and the remaining 10 (6 Ma/4 G) required drug therapy and/or adjuvant radiotherapy (RT), 5 of whom are with active disease. Recent publications support the resurgence of surgical treatment for this subtype of adenomas, especially in microadenomas, mainly due to the improvement of surgical techniques, which showed better postoperative results in relation to biochemical remission and a lower rate of complications.

Conclusion: EES allows a high cure rate in microprolactinomas and in non-invasive macroprolactinomas, and should be considered as a viable and concrete therapeutic option during the multidisciplinary evaluation of these patients.

Keywords. Dopaminergic agonists, Endoscopic endonasal surgery, Pituitary adenoma, Transsphenoidal surgery.

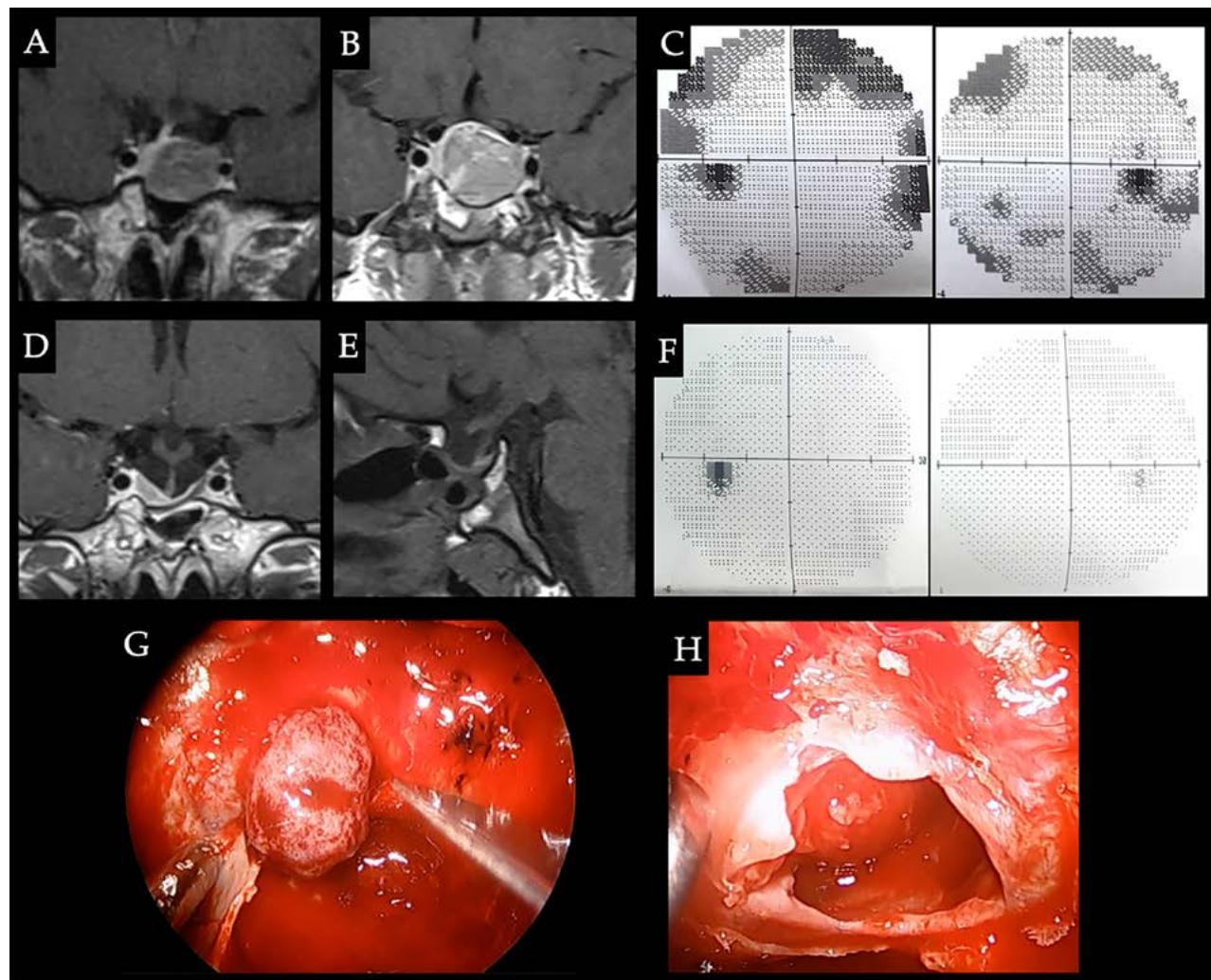
INTRODUCCIÓN

Ana Melgarejo

abmelgarejo@hotmail.com

Recibido: febrero de 2023. Aceptado: julio de 2023.

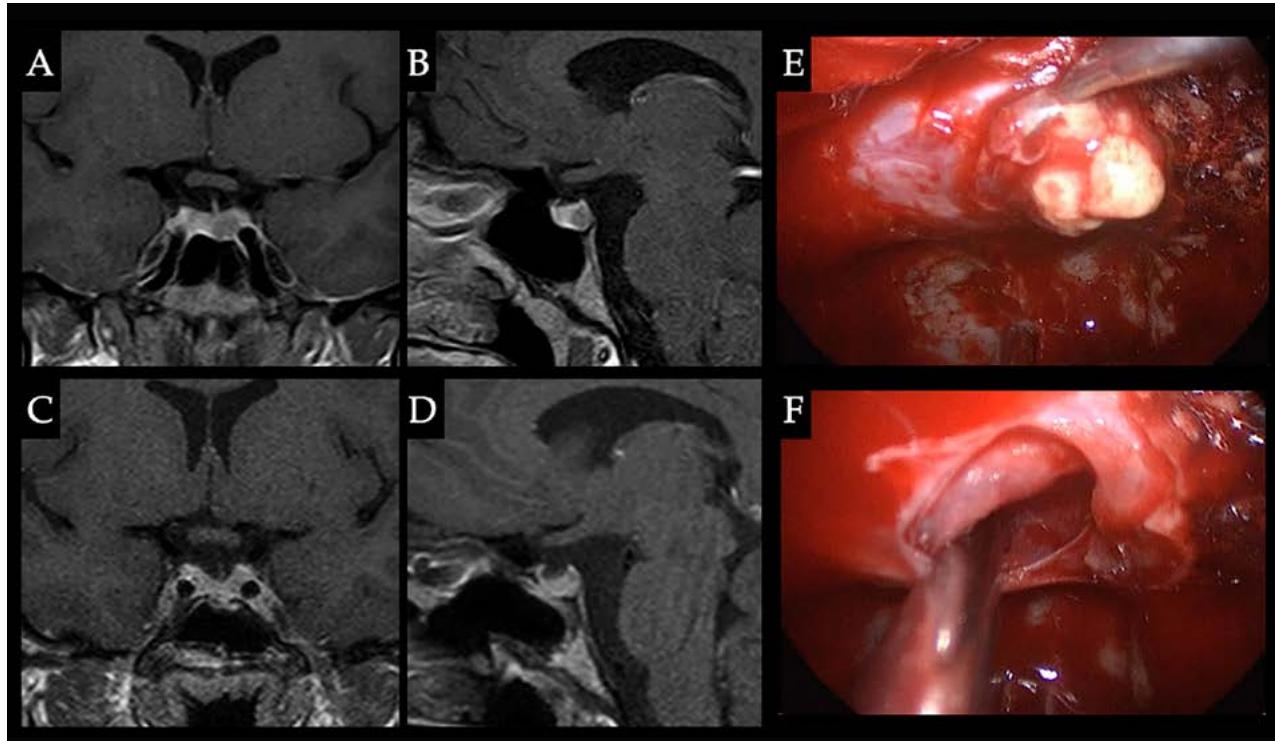
Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios (AH) más frecuentes, representan el 40% del total, y son los más comunes dentro de los adenomas funcionantes¹⁻². Ocurren



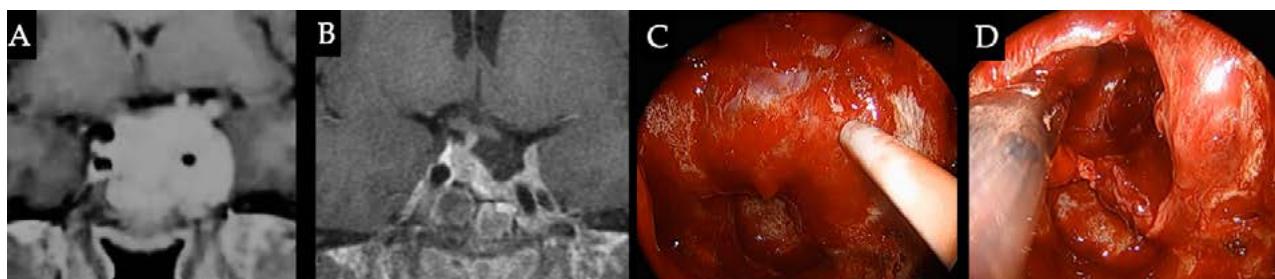
Caso 1. Resistencia a los AD. Paciente femenina de 18 años con antecedente de migraña que consultó por amenorrea secundaria de 2 años de evolución. En el laboratorio presentó PRL 1390 ng/ml, siendo el resto del panel hormonal normal. A. En RM de hipófisis se evidenció una lesión selar compatible con adenoma e inició tratamiento con cabergolina, normalizando los valores de PRL. B. RM de control a 3 meses del tratamiento que evidenció aumento del tamaño tumoral, el cual contacta con la vía óptica. C. CVC que muestra disminución de la sensibilidad periférica, por lo cual se decide conducta quirúrgica. D-E. RM postoperatoria con resección tumoral completa. F. Normalización del campo visual y normalización del nivel de PRL sin medicación. G. Luego de la apertura dural se visualiza adenoma de consistencia blanda aspirable. H. Cavidad postquirúrgica y glándula hipofisaria.

con más frecuencia entre los 20 y 50 años. La proporción entre las mujeres y los hombres se estima en 10:1, mientras que después de la quinta década de vida, ambos sexos se ven afectados por igual³⁻⁵. Se caracterizan por hiperproducción de prolactina (PRL) lo cual resulta en hipogonadismo hipogonadotrófico, manifestado por amenorrea u oligomenorrea en la mujer y disfunción sexual en el varón, y se suman otros signos y síntomas como galactorrea, infertilidad, disminución de la libido y osteoporosis. La mayoría son microadenomas y más del 90% son pequeños e intraselares en las mujeres, invirtiéndose esta relación en los hombres⁶. El objetivo del tratamiento es mejorar y revertir los síntomas, normalizar los niveles de PRL y disminuir el tamaño tumoral, lo cual se puede llevar a cabo con tratamiento médico y/o quirúrgico, siendo la radioterapia (RT) una opción muy poco frecuente en este tipo

de adenomas. La resección microquirúrgica fue el tratamiento de elección hasta la aparición de la bromocriptina a comienzos de la década del 70, que revolucionó y cambió el paradigma terapéutico. En los años 90 fue reemplazada por la cabergolina, la cual demostró mejor control de los niveles de PRL, menos efectos adversos y mejor calidad de vida⁷. Las guías recomiendan los agonistas dopamínergicos (AD) como el tratamiento de primera línea mientras que la cirugía transesfenoidal ha sido reservada para los casos de resistencia o intolerancia al tratamiento médico, apoplejía pituitaria con empeoramiento neurooftalmológico y pacientes con fistula de líquido cefalorraquídeo (LCR)⁷⁻¹⁰. Los datos sobre una curación definitiva con AD están siendo debatidos y muchos pacientes requieren terapia de por vida para mantener los niveles de PRL normales y evitar la reexpansión tumoral. Estudios recientes



Caso 2. Intolerancia a los AD. Paciente de 28 años con cuadro de amenorrea + galactorrea y cefalea. Hiperprolactinemia de 140 ng/ml. Realizó tratamiento con cabergolina y bromocriptina presentando intolerancia a ambos fármacos por lo cual se decidió conducta quirúrgica obteniéndose la remisión. A-B. RM preoperatoria que evidencia microadenoma izquierdo. C-D. RM postoperatoria sin tumor residual. E. Resección tumoral en hemiglándula izquierda. F. Cavidad libre de tumor.



Caso 3. Fistula de LCR. Paciente masculino de 25 años, consulta por cefalea y ptosis palpebral izquierda. Se detecta PRL de 4700 ng/ml e inicia tratamiento con cabergolina, a las 2 semanas de tratamiento presenta cuadro de fistula de LCR por lo cual se decide conducta quirúrgica, lográndose resección parcial, el resto del volumen tumoral fue controlado con AD. A. RM que evidencia voluminosa lesión selar con invasión del seno cavernoso izquierdo. B. RM post tratamiento con cirugía + AD, que evidencia pequeño residuo tumoral en seno cavernoso izquierdo. C. Exposición selar y del seno cavernoso izquierdo, corroboración de posicionamiento carotídeo con doppler transnasal. D. Cavidad luego de la resección tumoral, remanente de consistencia firme en seno cavernoso izquierdo.

reportan tasas de remisión de la hiperprolactinemia superiores con el tratamiento quirúrgico cuando se lo compara con el tratamiento farmacológico¹¹⁻¹². Esto plantea la necesidad de considerar, en algunos casos seleccionados, la cirugía como una alternativa viable.

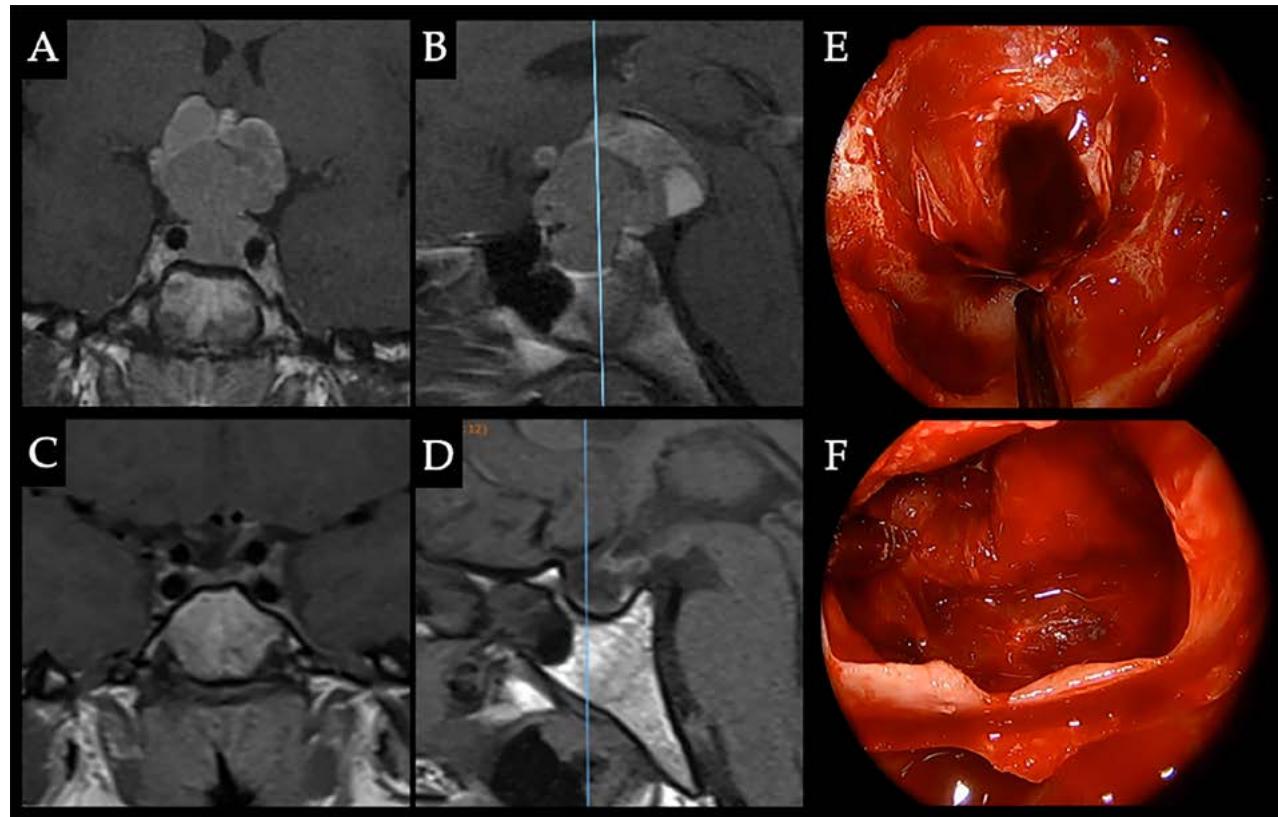
OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son evaluar las características clínicas, bioquímicas y por imágenes de un grupo de pacientes con prolactinomas que requirieron Cirugía Endoscópica Endonasal (CEE) y analizar los resultados quirúrgicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 17 pacientes con diagnóstico anatomo-patológico de prolactinoma intervenidos quirúrgicamente por vía endoscópica endonasal en el período comprendido entre enero de 2011 y junio de 2021 en dos servicios de neurocirugía de la Ciudad de Buenos Aires (uno público y uno privado). Se incluyeron pacientes con diagnóstico de prolactinoma sin y con tratamiento previo con AD, con un período de seguimiento mayor a 12 meses.



Caso 4. Apoplejía. Paciente masculino de 16 años de edad que consulta inicialmente por cefalea y alteraciones visuales, en el laboratorio presentaba PRL de 3700 ng/ml. Inició tratamiento con cabergolina, durante el cual presentó empeoramiento visual + cefalea, observándose en la RM sangrado tumoral por lo cual se decide conducta quirúrgica. La anatomía patológica informó adenoma lactotropo con Ki 67 10%. El paciente requirió AD y RT adyuvantes para control de la enfermedad. A-B. RM preoperatoria que evidencia macroadenoma con extensión supraselar y componente hemorrágico. C-D. RM post cirugía, AD y RT. E. Tumor con contenido hemático. F. Cavidad post resección tumoral parcial.

Datos clínicos y de laboratorio

Se recabaron los datos clínicos endocrinológicos y el panel hormonal completo pre y postquirúrgico. Se analizaron los valores de PRL y el tratamiento con AD. La resistencia a los AD fue definida por la falta de normalización de los niveles de PRL sérica o la falla en obtener una reducción de al menos 50% del tamaño tumoral a pesar de dosis máximas convencionales de medicación (cabergolina > 2 mg/semanal o bromocriptina > 15 mg/día)¹³.

Estudios por imágenes

Todos los pacientes fueron estudiados en el preoperatorio con tomografía computada (TC) de cerebro y senos paranasales, y resonancia magnética (RM) de hipófisis sin y con gadolinio. Se los clasificó en microprolactinomas (microP) (< 10 mm), macroprolactinomas (MP) (\geq 10 mm) y prolactinomas gigantes ($>$ 40 mm). Se utilizaron las escalas de Hardy y Knosp¹⁴. En el postoperatorio se evaluó el grado de resección quirúrgica según RM clasificándolo en total, subtotal (\geq al 90%) y parcial (< 90%).

Examen oftalmológico

Se analizaron los exámenes oftalmológicos pre y postopera-

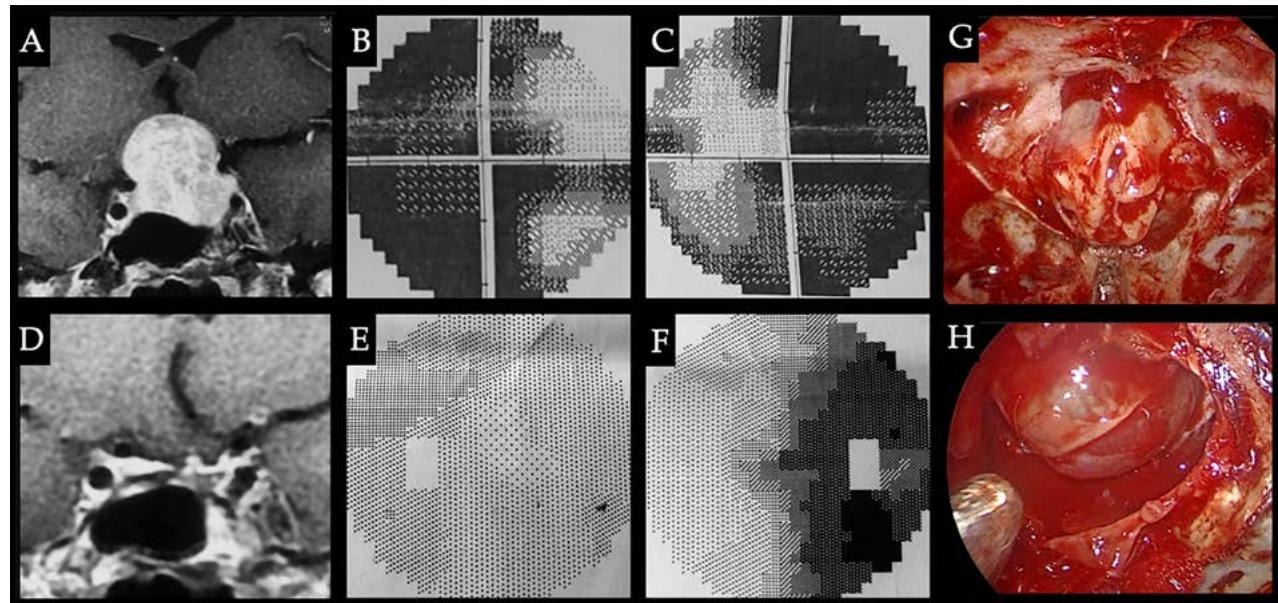
torios, registrando los resultados del campo visual computarizado (CVC) y agudeza visual (AV) de todos los pacientes.

Técnica quirúrgica

En todos los casos realizamos un abordaje endonasal endoscópico binarinal. Se efectúa turbinectomía media de recha, etmoidectomía posterior bilateral y flap nasoseptal de rescate. Seguido de septectomía posterior y esfenoidotomía amplia. Se reconocen reparos anatómicos dentro del seno esfenoidal. Se procede al fresado de septos, pared anterior y piso de la silla turca. Se constata el posicionamiento carotídeo con doppler transnasal y se realiza la apertura dural. La resección tumoral se lleva a cabo con aspiración, curetas y pinzas de tumor. Se analiza la lesión mediante anatomía patológica intraoperatoria. La reconstrucción selar se realiza con mucosa de cornete medio o flap nasoseptal en casos de fistula de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Anatomía patológica

Según la clasificación de tumores endócrinos de la Organización Mundial de la Salud de 2022 se los denomina



Caso 5. Alteraciones visuales. Paciente femenina de 47 años que consultó por alteración del campo visual y cefalea. PRL: 47 ng/ml. Se decidió resección quirúrgica. Se logró resección completa con normoprolactinemia postoperatoria y mejoría del CVC. A. RM preoperatoria donde se observa adenoma selar-supraselar con compromiso de la vía óptica. B-C. CVC con hemianopsia bitemporal con extensión nasal. D. RM pop con resección completa. E-F. CVC pop con mejoría. G. Imagen intraoperatoria donde se reconocen reparos anatómicos selares y el adenoma luego de la apertura dural. H. Cavidad sin lesión residual, descenso de la cisterna supraselar y remanente glandular a derecha.

PitNET (tumores neuroendocrinos de la glándula pituitaria) y se prioriza el linaje celular en base a los factores de transcripción. Se caracterizan por su linaje celular acidófilo y positividad para el factor de transcripción PIT 1 o POU1F1 que comparten con los tumores productores de GH y PRL. En esta clasificación, se corrobora el comportamiento agresivo en los prolactinomas en varones¹⁵. Los prolactinomas monohormonales se diferencian en escasamente granulados (más frecuentes) y densamente granulados (raros). Los escasamente granulados tienen un patrón de crecimiento trabecular o pseudopapilar y muestran inmunotinción de PRL con patrón de Golgi. Los densamente granulados expresan inmunohistoquímicamente PRL citoplásmica difusa y están compuestos de células acidófilas con núcleos hipercromáticos y anisocariosis¹⁶. Otros más raros son los lactotropos de células madre que se caracterizan por vacuolas citoplasmáticas.

Seguimiento postquirúrgico

El seguimiento se realizó en el postoperatorio inmediato, a los 3, 6 y 12 meses postoperatorios, y luego anualmente o según necesidad. Se evaluaron los niveles de PRL, la necesidad de AD, la función hipofisaria postoperatoria, el grado de resección quirúrgica, las complicaciones y la evolución de los pacientes. La remisión fue definida como la normalización de los niveles de PRL postoperatorios. Los pacientes se consideraron controlados cuando se obtuvo normoprolactinemia mediante terapia combinada con AD, RT y/o quimioterapia (QMT). Se consideró enfer-

medad activa a la hiperprolactinemia no controlada, con o sin tumor identificable en RM.

La decisión quirúrgica fue tomada en forma conjunta entre los equipos de endocrinología y neurocirugía. Todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo equipo neuroquirúrgico.

RESULTADOS

En el periodo estudiado se operaron 17 pacientes con diagnóstico de prolactinoma, los cuales representan el 10% del total de CEE de adenomas realizadas en el periodo de estudio por el mismo equipo y centros. Se incluyeron 9 varones y 8 mujeres, el promedio de edad fue 36,6 ($\pm 16,2$) años (rango 16-77). Los motivos de consulta al momento del diagnóstico fueron: 6 casos amenorrea-galactorrea, 4 alteraciones en el CVC, 3 apoplejías, 1 ptosis palpebral y cefalea, 1 hiponatremia, 1 disfunción sexual y 1 fistula de LCR. De todos los pacientes, 5 no realizaron tratamiento con AD prequirúrgico siendo la indicación de cirugía en 2 casos por apoplejía (cuadros agudos de alteración neurooftalmológica considerable, 1 paciente anticoagulado por TEP), 1 por compromiso visual severo, 1 tumor con gran componente quístico y 1 por sospecha de adenoma no funcional con compromiso visual (Ma con PRL constatada de 45ng/ml que se interpretó como desconectiva). El resto de los pacientes ($n=12$) realizaron tratamiento farmacológico con AD y fueron derivados a cirugía por resistencia a los AD en 8 casos (5 sin cambios en

RM y 3 sin normalización de PRL ni mejoría en RM), 2 por intolerancia a AD (los efectos adversos fueron alteración psiquiátrica con impulsividad en un caso y gastrointestinales severos en otro) y 2 por fistula de LCR debida a la brusca reducción del tamaño tumoral que ocasionó la fistula a través de una erosión de la base del cráneo generada por el MP. La PRL plasmática promedio al diagnóstico fue de 2481 ng/ml (rango 45-16000 ng/ml). En el prequirúrgico el promedio fue de 727 ng/ml (rango 3-3000 ng/ml) en los que recibieron AD y 532 ng/ml (rango 45-2000 ng/mL) en los que no recibieron tratamiento farmacológico. Según el tamaño tumoral, se clasificaron en 1 microadenoma (PRL 140), 11 macroadenomas (PRL promedio 1145 ng/ml rango 45-3700) y 5 adenomas gigantes (PRL promedio 5889 ng/ml rango 357-16000). Quince pacientes presentaron tumores invasores (Knosp 3-4 = 7 y Hardy D-E = 8).

La PRL inicial fue < 100 ng/ml en 2 casos, entre 100 y 200 ng/ml en 1 y > 200 ng/ml en 14 pacientes. En la evaluación del resto de los ejes hipofisarios se encontró panhipopituitarismo en 4 pacientes e hipotiroidismo en 3.

El grado de resección obtenido fue total en 8 (47,1%) casos, subtotal en 5 (29,4%) y parcial en los 4 (23,5%) restantes. Los días de hospitalización promedio fueron 10 (rango 3-24 días). El seguimiento promedio fue 69 meses (rango 12-136 meses). La anatomía patológica reportó prolactinoma escasamente granulado en 7 pacientes y densamente granulado en 5, el resto correspondieron a adenomas lactotropos sin patrón específico, uno de ellos con marcados cambios involutivos por tratamiento médico. El índice de proliferación Ki 67 fue ≤3% en 14 y >3% en 3. Las complicaciones (41,2%) relacionadas a la cirugía fueron: 2 pacientes con diabetes insípida (DI) transitoria, 1 epistaxis en contexto de anticoagulación oral por TEP, la cual se resolvió con taponaje nasal, 1 fistula LCR que se trató con cirugía y drenaje lumbar externo, 1 secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) transitoria, 1 paresia del VI par transitoria y 1 meningitis sin aislamiento de germen que se resolvió con antibioticoterapia empírica. Todas las complicaciones se resolvieron completamente sin dejar secuelas. Siete pacientes lograron remisión bioquímica de la hiperprolactinemia luego de la cirugía (1 Mi, 5 Ma y 1 G sin invasión de senos cavernosos) todos con resección total. Tres están controlados con AD (1 sola había tenido tratamiento previo con cabergolina requiriendo dosis de 7 mg para control de la hiperprolactinemia pudiendo reducir a 2 mg semanales luego de la cirugía). Dos pacientes están controlados con RT y temozolamida, ambos con adenomas granulado denso con Ki67 de 10% y 15% en los cuales se obtuvo resección parcial y mejoría las alteraciones visuales. Por último, 5 pacientes con tumores invasores presentan enfermedad

activa (3 con AD y 2 con AD+RT) de los cuales 2 fueron operados por FLCR, 1 por apoplejía, 1 por trastornos psiquiátricos y una por resistencia a los AD.

DISCUSIÓN

En la actualidad, las guías de manejo de los prolactinomas sugieren como tratamiento de elección la terapia farmacológica con AD¹⁷, los cuales han demostrado seguridad y eficacia en los objetivos terapéuticos principales, que son la normalización de los niveles de PRL, la restauración de la función hipofisaria y la reducción del tamaño tumoral. A pesar de los buenos resultados, la suspensión de los AD sólo se puede llevar a cabo en un tercio de los casos, convirtiéndose en una terapia de largo plazo y en muchos casos de por vida. Varios estudios han demostrado que puede haber recurrencia de la hiperprolactinemia y aumento del tamaño tumoral luego del cese de la ingesta de AD¹⁸. Un metaanálisis que incluyó a 743 pacientes ha reportado tasas de remisión del 21% en microP y 16% en MP¹⁹; otro más reciente demostró en mujeres premenopáusicas remisión a largo plazo en microP del 36% y en MP 28%²⁰. La cirugía está indicada como segunda línea de tratamiento en el 14-38% de los prolactinomas¹¹ y no se han establecido criterios específicos para considerarla como tratamiento de elección. Los pacientes son derivados a neurocirugía cuando presentan intolerancia y/o resistencia a los AD, alteraciones visuales severas, apoplejía hipofisaria o tumores gigantes de difícil manejo y más raramente por complicaciones asociadas a los AD como la fistula de LCR. En nuestra serie, el motivo principal de derivación fue la resistencia a los AD (47% n=8). Según reportes de la literatura, el fracaso en lograr la normalización de los valores de PRL con AD ha sido comunicado en el 25% y 10-15% para la bromocriptina y cabergolina respectivamente, y en cuanto a la reducción del 50% del tamaño tumoral se ha encontrado fracaso en un tercio de los adenomas tratados con bromocriptina y 10-15% de los tratados con cabergolina¹⁴. En nuestra serie, los 17 pacientes derivados para tratamiento quirúrgico fueron sometidos a CEE, obteniéndose la remisión en 7 (41,2%) casos sólo con cirugía, 3 (17,6%) se encuentran controlados con AD, 2 (11,8%) requirieron RT y temozolamida para controlar la enfermedad, los 5 (29,4%) restantes se encuentran con enfermedad activa a pesar del tratamiento con AD en 3 casos y AD + RT en 2 casos. Ningún paciente con micro o macroadenoma sin alteraciones visuales fue derivado para evaluación neuroquirúrgica pretratamiento con AD, siendo el grupo que más se beneficiaría con la cirugía. Akin y col. investigaron las características tumorales y evolución clínica de 142 pacientes con prolactinomas tratados quirúrgicamente con CEE

demonstrando un 45,8% de remisión a corto plazo y al final del seguimiento 74,6% de remisión con cirugía y medicación¹⁰. Kreutzer y col. reportaron una remisión inicial de 91,3% y a largo plazo de 84,8% en microP en los cuales el paciente prefirió el tratamiento quirúrgico²¹. Un reciente metaanálisis ha demostrado remisión a largo plazo luego de la cirugía como único tratamiento en el 74% de los casos versus 37% luego de la suspensión de AD. En microP la remisión a largo plazo fue del 36% luego de la suspensión de la medicación y 83% luego de la cirugía. En MP 60% de los pacientes presentaron remisión a largo plazo comparada con el 28% luego de la suspensión del tratamiento médico. Estos resultados sugieren que al menos 60-70% de los pacientes tratados con AD no pueden discontinuar el tratamiento farmacológico¹². Babey y col. reportaron 91% de remisión postquirúrgica en microP, encontrando el nivel de PRL menor a 200 ng/mL como fuerte predictor de remisión de la hiperprolactinemia a largo plazo²². Similares resultados fueron previamente analizados por Tyrell y col. informando 92% de remisión postquirúrgica en casos con PRL < 100, 75% cuando la PRL fue de 100 a 200 ng/ml y solo 37 % en pacientes con PRL > 200 ng/ml²³. De nuestros 3 casos con PRL < 200 ng/ml, dos se encuentran en remisión bioquímica y 1 controlado con AD; y de los 14 restantes con PRL > a 200 ng/ml 4 están en remisión, 5 controlados con AD, RT o QT y 5 con enfermedad activa. Raverot y col. reportaron 94 pacientes tratados con CEE demostrando que la PRL elevada en el postoperatorio fue asociada con mayor edad, sexo masculino, valores altos prequirúrgicos de PRL y mayor volumen tumoral²⁴. Similares hallazgos comunicaron Yan Long Han y col. en su análisis de 52 pacientes con prolactinomas operados mediante CEE en el cual encontraron que valores altos prequirúrgicos de PRL, lesiones voluminosas y tumores invasivos se relacionaron con enfermedad persistente²⁵. De los 7 pacientes en los que logramos la resección completa y remisión, la mayoría fueron macroadenomas no invasores. Consideramos que los valores de remisión más bajos de nuestra serie se deben a que la mayoría de las lesiones eran macroadenomas con grados de Hardy y Knosp elevados. Sólo una paciente con microP fue derivada a neurocirugía por intolerancia severa a los AD, en la cual se logró la remisión con la cirugía. Los efectos adversos más frecuentes de los AD son náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, somnolencia, cefalea, constipación. Habitualmente son dosis dependientes y menos frecuentes con cabergolina y son persistentes en aproximadamente 3-4% de los pacientes debiendo ser discontinuados. Más graves son los efectos adversos relacionados a patología neuropsiquiátrica como la psicosis y trastornos compulsivos; en nuestra serie, un paciente fue derivado por este motivo²⁶. Dos pacientes presentaron fis-

tula de LCR durante el tratamiento con cabergolina, situación infrecuente y potencialmente grave que se debe a la rápida reducción del tamaño del tumor que permite la fistula de LCR a través de una erosión de la base del cráneo inducida por el MP²⁷. En otros 2 casos la indicación quirúrgica fue la apoplejía del tumor, con cuadro de cefalea, vómitos y compromiso visual, como presentación de la patología en ambos casos. La apoplejía tiene mayor incidencia en MP que en microP^{28,29} y el momento adecuado de la cirugía es igual de urgente que en otros subtipos de adenomas^{30,31}. Además de las ya mencionadas indicaciones clásicas de cirugía, se han sumado en el último tiempo la preferencia del paciente y los adenomas quísticos, particularmente en estos últimos no es inusual la falta de reducción del tamaño tumoral con AD y se recomienda optar por la cirugía, sobre todo cuando las alteraciones visuales son persistentes^{22,32}. Abou Al Shaar y col. y Force y col. en sus publicaciones recientes reportan que la indicación quirúrgica fue por elección del paciente en 37,2% y 26,6% respectivamente^{33,34}.

Una mención aparte merecen las mujeres en edad gestacional con deseo de embarazo, principalmente las que presentan MP, ya que se ha observado que existe un alto riesgo de aumento del tamaño tumoral sintomático, > 20-30%, comparado con microP en los cuales el riesgo es < al 3%, por lo cual la alternativa de la resección quirúrgica debería ser discutida con la paciente sobre todo en casos de adenomas no invasores y aquellos resistentes a los AD cercanos a la vía óptica^{21,26,35}. En cambio, en las mujeres menopáusicas se ha visto que luego de la suspensión de los AD se pueden normalizar los niveles PRL y obtener una reducción sostenida o desaparición de los adenomas en la mayoría de los pacientes, probablemente debido a la disminución de los niveles de estrógenos³⁶.

El tratamiento quirúrgico de los prolactinomas continúa siendo controversial; en los últimos 20 años múltiples estudios han demostrado la seguridad de la CEE en los adenomas hipofisarios³⁷. Si bien tuvimos una alta tasa de complicaciones (41,2% n=7), la morbilidad fue transitoria en todos los casos y no hubo mortalidad. No se agregaron déficits hormonales nuevos en el postoperatorio. Abou Al Shaar y col. reportaron complicaciones en 18 (23,1%) de 78 pacientes, siendo las más frecuentes las relacionadas con nuevos déficits hipofisarios³³. Force y col. reportaron un 8,3% de DI transitoria y un 1,7% definitiva en una cohorte de pacientes con prolactinomas sometidos a CEE³⁴.

La PRL promedio postoperatoria fue de 214 ng/ml (rango 1-1724 ng/ml), considerablemente menor a la preoperatoria. Akin y col. estudiaron 3 grupos patológicos (PRL granulados disperso, densamente granulado y mixto GH/PRL) reportando que las características clínicas y resultados postoperatorios fueron similares en los

3 grupos¹⁰. En nuestra serie tuvimos 5 pacientes con adenomas con patrón granulado denso de los cuales todos requirieron tratamiento adyuvante postoperatorio (2 se encuentran con enfermedad activa); 7 fueron escasamente granulado, de ellos 4 se encuentran en remisión postquirúrgica y 3 requirieron tratamiento adyuvante (2 con enfermedad activa). Existe alguna evidencia a favor de que las tasas de curación con cirugía sean menores en pacientes que reciben tratamiento con AD previo a la cirugía, principalmente en MP, lo cual se ha postulado que se debería a la fibrosis inducida por AD. Aunque no está claro si el resultado negativo es directamente causado por los efectos inducidos por la droga o si es atribuible a una mayor tendencia a tratar tumores grandes e invasivos, antes de la cirugía con AD³⁸. Segundo se ha reportado, los AD inducen fibrosis peritumoral cuando son utilizados por períodos prolongados de tiempo (> 3 meses), lo cual podría tener importancia por incrementar el riesgo de complicaciones quirúrgicas y disminuir las posibilidades de resección completa. Akin y col. consideran que el periodo crítico para definir resistencia a los AD es de 3-6 meses, momento en el cual aún no habría fibrosis y sería el periodo ideal para indicar cirugía. Además optan por tratamiento quirúrgico cuando existe hemorragia intratumoral y compresión quiasmática, ya que los resultados visuales son mejores cuanto menor sea el tiempo de duración síntomas¹⁰. Recientes estudios han comparado el impacto del tratamiento médico versus quirúrgico en el costo general y la calidad de vida de los pacientes con prolactinomas. Los datos del análisis de costo-efectividad revelaron que el tratamiento médico era más costoso y menos efectivo que el tratamiento quirúrgico, sobre todo en pacientes jóvenes con microP con una expectativa de vida >10 años^{39,40}. Existen estudios que sugieren que los tratados con cirugía demostraron similar calidad de vida que los controles sanos, mientras que otros reportaron que la calidad de vida se ve deteriorada en pacientes tratados con AD debido al incremento de ansiedad y depresión⁴¹⁻⁴³. La literatura publicada en los últimos años ha demostrado resultados favorables con el tratamiento quirúrgico, lo-

grando normoprolactinemia postoperatoria en 71-100% de los pacientes con adenomas no invasores, especialmente microP. Se han publicado tasas de remisión del 71 al 93% en series TSE microscópicas y del 82 al 100% en series endoscópicas⁴⁴. La curación endocrinológica se reduce dramáticamente con el aumento del tamaño e invasividad tumoral, siendo la invasión del seno cavernoso y altos niveles preoperatorios de PRL los dos factores predictores más importantes de malos resultados endocrinológicos postquirúrgicos⁴⁵. La mejoría en los resultados quirúrgicos está relacionada con el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y la experiencia de los cirujanos, indicando que la cirugía hipofisaria moderna puede ser una alternativa válida para el tratamiento de los prolactinomas.

En nuestra serie, el tratamiento quirúrgico se realizó en pacientes con tumores resistentes a los AD y con características muy heterogéneas y menos favorables (invasividad, apoplejía).

Con la medicación y CEE se encuentran disponibles dos modalidades de tratamiento efectivas para los prolactinomas que pueden usarse de manera complementaria. El concepto de tratamiento individualizado debe ser definido por un equipo interdisciplinario. El paciente debe estar ampliamente informado sobre las opciones terapéuticas con sus pros y contras y se debe tener en cuenta su preferencia para la toma de decisiones.

CONCLUSIÓN

El tratamiento quirúrgico permite una tasa de curación alta en microP y MP no invasores, con una baja tasa de morbilidad. La cirugía endoscópica endonasal debe ser considerada como una opción concreta durante la evaluación inicial multidisciplinaria de estos pacientes, sobre todo en centros de experiencia en cirugía hipofisaria.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Los autores no recibieron ningún apoyo financiero para la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. Pituitary 2005;8:3-6.
2. Salazar-Lopez-Ortiz C, Hernández-Bueno J, Gonzalez-Barcena D, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. Ginecol Obstet Mex 2014;82:123-42.
3. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. Pituitary. 2013;16(4):545-553.
4. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020 Sep;49(3):347-355.
5. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Brigand F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol. 2003 Mar;148(3):325-31..
6. Day PF, Loto MG, Gleean M, Picasso MF, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. Arch Endocrinol Metab. 2016;60(6):554-561.
7. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A., Endocrine Society Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96:273-288.

8. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, et al. Update on prolactinomas. Part 1: clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci*. 2015;22:1562-7.
9. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, et al. Update on prolactinomas. Part 2: treatment and management strategies. *J Clin Neurosci*. 2015;22: 1568-74.
10. Akin S, Isikay I, Soylemezoglu F, et al. Reasons and results of endoscopic surgery for prolactinomas: 142 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158:933-42.
11. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N & Giese S. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary*. 2020;23:45-51.
12. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, van den Akker-van Marle ME, Pereira AM, Peul WC, Dekkers OM, van Furth WR, Biermasz NR. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e32-41.
13. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol* 2014;117:421-8.
14. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993; 33:610-617.
15. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26.
16. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:203-216.
17. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-73.
18. Mattogno PP, D'Alessandris QG, Chiloiro S, Bianchi A, Giampietro A, Pontecorvi A, De Marinis L, Olivi A, Anile C, Lauretti L. Reappraising the Role of Trans-Sphenoidal Surgery in Prolactin-Secreting Pituitary Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3252.
19. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA & Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95:43-51.
20. Xia MY, Lou XH, Lin SJ & Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;59:50-61.
21. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:11-18.
22. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2010;14:222-230.
23. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery*. 1999;44(2):254-261.
24. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1708-16.
25. Han YL, Chen DM, Zhang C, Pan M, Yang XP, Wu YG. Retrospective analysis of 52 patients with prolactinomas following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):e13198.
26. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, Ciccarelli E, De Marinis L, De Menis E, Faustini Fustini M, Grimaldi F, Lania A, Lasio G, Logoluso F, Losa M, Maffei P, Milani D, Poggi M, Zini M, Katzenelson L, Luger A, Poiana C. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(3):P1-P33.
27. Česák T, Poczos P, Adamkov J, Náhlkový J, Kašparová P, Gabalec F, Čelakovský P, Choutka O. Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review. *Pituitary*. 2018;21(6):561-570.
28. Carija R, Vucina D. Frequency of pituitary tumor apoplexy during treatment of prolactinomas with dopamine agonists: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012;11:1012-1014.
29. Chng E, Dalan R. Pituitary apoplexy associated with cabergoline therapy. *J Clin Neurosci*. 2013;20:1637-1643.
30. Donoho DA, Laws ER Jr. The Role of Surgery in the Management of Prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(4):509-514.
31. Panigrahi MK, Chandrasekhar YBVK, Vooturi S. Current Status of Surgery in Management of Prolactinomas. *Neurol India*. 2020;68:S39-S43.
32. Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R & Daoud Naccache D. Management of cystic prolactinomas: a review. *Pituitary*. 2018;21:425-430.
33. Abou Al Shaar H, Mallea AN, Patel A, et al. The role of endoscopic endonasal surgery in the management of prolactinomas based on their invasiveness into the cavernous sinus. *Pituitary*. 2022;25(3):508-519.
34. Force BK, Staggers K, Sebastian S, Takashima M, Yoshor D, Samson SL. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Patients with Prolactinomas: Indications and Outcomes. *World Neurosurg*. 2022;19:S1878-8750(22)01459-0.
35. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):R205-13.
36. Mallea-Gil MS, Manavela M, Alfieri A, Ballarino MC, Chervin A, Danilowicz K, Diez S, Feinstein Day P, García-Basavilbaso N, Gleean M, Guitelman M, Katz D, Loto MG, Martinez M, Miragaya K, Moncet D, Rogozinski AS, Servidio M, Staldecker G, Vitale M, Boero L. Prolactinomas: evolution after menopause. *Arch Endocrinol Metab*. 2016; 60(1):42-6.
37. Berker M, Hazer DB, Yücel T, et al. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature. *Pituitary*. 2012;15:288-300.
38. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovannelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3180-6.
39. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States. *World Neurosurg*. 2016;87:65-76.
40. Zygourakis CC, Imber BS, Chen R, Han SJ, Blevins L, Molinaro A, et al. Cost-effectiveness analysis of surgical versus medical treatment of prolactinomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017;78:125-31.
41. Ritvonen E, Karppinen A, Sintonen H, Vehkavaara S, Kivipelto L, Roine RP, et al. Normal long-term health-related quality of life can be achieved in patients with functional pituitary adenomas having surgery as primary treatment. *Clin Endocrinol*. 2015;82:412-21.
42. Kars M, Van Der Klaauw AA, Onstein CS, Pereira AM, Romijn JA. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:133-9.
43. Cesar De Oliveira Naliato E, Dutra Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Rezende Loureiro C, Fontes R, et al. Quality of life in women with microprolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary*. 2008;11:247-54.
44. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, Ahmed SK & Karavitaki

- N. Therapy of endocrine disease – surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. European Journal of Endocrinology. 2016;175(3):R89-96
45. Ma Q, Su J, Li Y, Wang J, Long W, Luo M, Liu Q. The Chance of

Permanent Cure for Micro- and Macroprolactinomas, Medication or Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:636.

COMENTARIO

Los autores describen con precisión el manejo quirúrgico de los Prolactinomas.

Destacan como principales indicaciones de cirugía la resistencia, intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, Fístula de LCR, alteraciones visuales y apoplejía hipofisaria.

Resaltan la ventaja del abordaje endoscópico endonasal por la eficacia del procedimiento, la baja tasa de complicaciones y el control a largo plazo de los valores de prolactina.

Pablo Landaburu
Hospital Pte. Perón de Avellaneda, Buenos Aires, Argentina