Avances en prolactinomas

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Agenda

- Hiperprolactinemia por fármacos: cuánto y qué tan rápido?
- Cuándo suspender agonistas dopaminérgicos?
- Update en valvulopatía y cabergolina
- Qué hacer en los casos "resistentes"
- Efectos metabólicos de prolactinomas

EndoDrChen.com

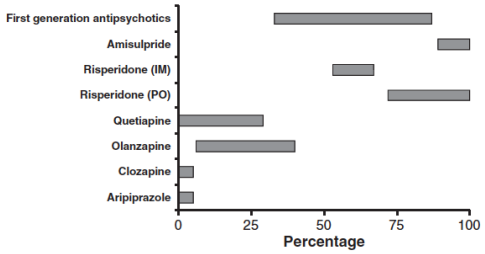
Antipsicóticos e hiperprolactinemia

	Sustained hyperprolactinaemia	Transient hyperprolactinaemia
First Generation		
Chlorpromazine	✔	
Haloperidol	✔	
Perphenazine	✔	
Thioridazine	✔	
Second Generation		
Amisulpride	✔	
Aripiprazole		✔
Clozapine		✔
Olanzapine		✔
Paliperidone	✔	
Quetiapine		✔
Risperidone	✔	
Sertindole		✔
Zotepine		✔

EndoDrChen.com

Holt RIG. Clinical Endocrinology. 2011;74:141

Frecuencia



EndoDrChen.com

Holt RIG. Clinical Endocrinology. 2011;74:141

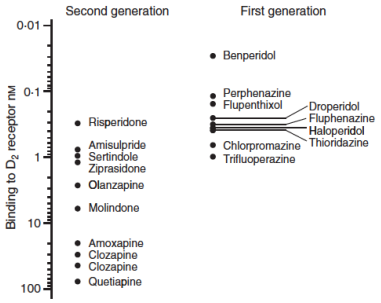
Evolución

- Empieza a las 2 semanas y llega a un pico a los 2 meses
- Con algunos agentes al pasar el tiempo los niveles reducen aunque no normalizan totalmente
- 53% aumentan a <2x LSN
- 19% mujeres pueden llegar a 4x LSN
- Polimorfismo genético D2

EndoDrChen.com

Holt RIG. Clinical Endocrinology. 2011;74:141

Afinidad por D2



EndoDrChen.com

Holt RIG. Clinical Endocrinology. 2011;74:141

Antipsicóticos y prolactinomas

- Incidencia mayor de prolactinomas con el uso de antipsicóticos de primera generación
  - Mayor tamizaje
  - Mayor cantidad de estudio de imágenes
  - Sesgo de reporte
- Estudios en modelos animales muestran que inducen proliferación de lactotropos

EndoDrChen.com

Holt RIG. Clinical Endocrinology. 2011;74:141

CONSIDERACIONES EN EL DIAGNÓSTICO

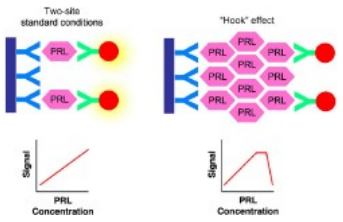
EndoDrChen.com

Niveles y etiología

- <100 ug/L
  - Microadenomas
  - Compresión de tallo hipofisiario
  - Fármacos
  - Estrógenos
  - Causas funcionales
- >200 ug/L
  - Prolactinomas
- >500 ug/L: macroprolactinomas
- Correlación tamaño y niveles

EndoDrChen.com

Mann WA. Eur J Clin Invest. 2011;41(3):334



EndoDrChen.com

Macroprolactina

- Complejos IgG-prolactina
- 16% de la población
- Sin actividad biológica
- Precipitación con polietileno
- Sospecharlo en pacientes con elevación de prolactina y asintomáticos

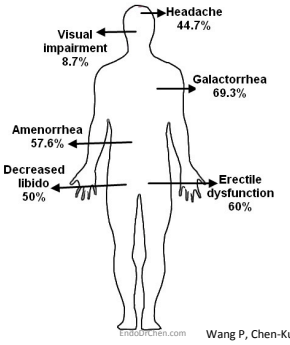
EndoDrChen.com

Mann WA. Eur J Clin Invest. 2011;41(3):334

PROLACTINOMAS: EXPERIENCIA EN HSJD

EndoDrChen.com

Manifestaciones clínicas



EndoDrChen.com

Wang P, Chen-Ku CH. AACE 2011.

Características

Table 1. Caracteristics of 114 patients with prolactinomas at San Juan de Dios Hospital.

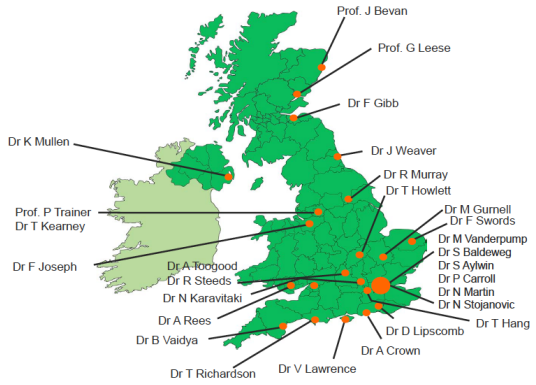
Characteristic	Males (n=10)	Females (n=104)	Total (n=114)	P
Age at diagnosis (years)	44	31.72	32.73	<0.001
Prolactin levels at diagnosis (ng/ml)	1229.5 ± 2059.2	270.88 ± 701.16	334.48 ± 901.05	0.004
% with macroadenomas	60	25.6	29.16	0.109
% with normal prolactin levels at follow up	80	46.2	49.1%	<0.001
Average follow up (years)	6.22 ± 2.99	9.11 ± 8.12	8.86 ± 7.85	0.293

EndoDrChen.com

Wang P, Chen-Ku CH. AACE 2011.

RIESGO VALVULOPATÍA

EndoDrChen.com



Drake W *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:90–96 EndoDrChen.com

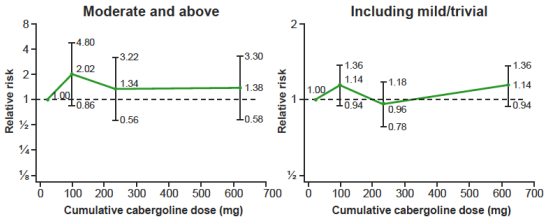
Core demographic data

- 747 patients
  - 251 male, 506 female; 34% versus 66%
- Median age: 42 years (IQR 34–52)
- Dopamine agonist therapy received:
  - 601 cabergoline alone
  - 36 bromocriptine alone
  - 110 had received both
- Median cumulative cabergoline dose 152 mg (IQR 50–348)

0.25 mg twice weekly for 6 years

Drake W *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:90–96 EndoDrChen.com IQR, interquartile range

Cabergoline: Relative risk; any valve



Drake W *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:90–96 EndoDrChen.com Reproduced with permission from The Endocrine Society

IMÁGENES, QUÉ TAN SEGUIDO?

EndoDrChen.com

MRI

- No hay consenso
- Microprolactinomas: anual x 3 años y luego cada 2 años o con aumento de PRL?
- Macroprolactinomas
  - Al reducir dosis de DA
  - Anual

EndoDrChen.com

Tamaño y PRL

		Prolactin level		
		Decrease	No change	Increase
MRI size	Decrease	37	4	1
	No change	18	8	9
	Increase	2[a]	0	1[a]

Patient age and sex	Initial MRI (mm)	Initial PRL (ng/mL)	Latest MRI (mm)	Latest PRL (ng/mL)	Interval (years)	Treatment
43 year old woman	Questionable microadenoma	51	3	70	8.8	Monitored off therapy
44 year old man	28 × 28 × 36	6,404	28 × 28 × 39 Hemorrhage noted on MRI	58	1.3	Transsphenoidal surgery following hemorrhage. Then, cabergoline 0.5 mg/day
41 year old man	30 × 30 × 18	1,205	Increase in size with hemorrhage abutting optic chiasm	250	0.6	Radiation therapy following hemorrhage. Then, bromocriptine 15 mg/day

EndoDrChen.com

Alkabbani AG. Pituitary. 2014;17:97

CUÁNDO PODEMOS SUSPENDER EL AGONISTA DOPAMINÉRGICO?

EndoDrChen.com

Endocrine Society

- Tratamiento con agonistas dopaminérgicos por al menos 2 años
  - Prolactina normal
  - No tumor detectable por MRI
- Sin embargo, recurrencia se presenta en 25-70%

EndoDrChen.com

Vilar L. Front Endocrinol. 2015;6:1

Factores predictores

- Niveles más bajos de prolactina
- Microadenomas
- Radioterapia o cirugía previa
- Mujeres que lograron embarazo

EndoDrChen.com

Vilar L. Front Endocrinol. 2015;6:1

Metanálisis de recurrencia

- 637 pacientes (492 micro y 123 macro)
- 65% de recurrencia

	Coefficient	95 % CI	*p*
Initial tumor size	−0.2561739	−0.66 to 0.15	0.197
Treatment duration	0.1228416	−0.35 to 0.60	0.587
Lowest dose	−0.4404262	−0.74 to −0.15	0.006
Considerable reduction on adenoma size	−0.2220829	−0.59 to −0.14	0.220
Chosen patients	−0.5431562	−0.80 to −0.29	0.000

EndoDrChen.com

Hu J. Pituitary. 2014; online Dec 12

Metanálisis de recurrencia

	I^2 (%)	Random effects model (95 % CI)
Overall effect	83	65 % (55–74)
Microprolactinoma	83	60 % (49–71)
Macroprolactinoma	84	75 % (54–95)
Treatment duration		
>24 months	86	64 % (52–76)
<24 months	35	66 % (57–75)
Chosen patients[a]		
Yes	57	44 % (33–56)
No	61	73 % (66–81)
Lowest dose		
Yes	79	50 % (35–64)
No	61	73 % (65–81)
Considerable reduction on adenoma size		
Yes	88	61 % (48–74)
No	0	71 % (64–78)

[a] Chosen patients means patients satisfied both lowest dose and considerable reduction on adenoma size

EndoDrChen.com

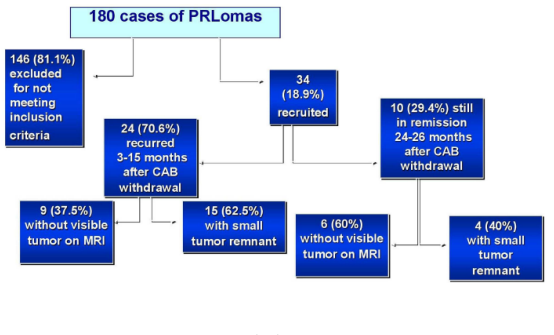
Hu J. Pituitary. 2014; online Dec 12

Vale la pena un segundo intento?

- Recurrencia después de un primer retiro
- Cabergolina por 2 años más
- Normalización de PRL al reiniciar cabergolina
- Remanente tumoral no >10 mm en un MRI reciente
- Sin radioterapia o cirugía previa
- Ni historia de embarazo en los últimos 3 años
- Tamizaje negativo por macroprolactina
- Dosis actual de cabergolina <1 mg/semana

EndoDrChen.com

Vilar L. Front Endocrinol. 2015;6:1



EndoDrChen.com

Vilar L. Front Endocrinol. 2015;6:1

Factores predictores de respuesta

- Niveles más bajos de prolactina en los no recurrentes pero hay mucho traslape
- Recurrencia menor en los que no se vio remanente vs en los que se vio al menos un pequeño remanente
- Características bassales no fueron diferentes
- Todas las recurrencias se presentaron en los primeros 15 meses, 75% en los primeros 12 meses

EndoDrChen.com

Vilar L. Front Endocrinol. 2015;6:1

PROLACTINOMA REFRACTARIO

EndoDrChen.com

Consideraciones

- Definición
- Respuesta en prolactina y tamaño tumoral no siempre van de la mano
- Efecto de TRH
  - Aumento de proliferación celular
  - Disminución de receptores D2
  - Disminución de la habilidad de inhibir lactotropos
- 76% y 89% logran normalizar PRL con bromocriptina y cabergolina

EndoDrChen.com Molitch ME. J Neurooncol. 2014;117:421-8

Mecanismos

- Descartados:
  - Menor absorción de cabergolina
  - Reducción de afinidad de receptor D2
- Posibles mecanismos
  - Menor expresión de D2
  - Menor expresión de Gi2

EndoDrChen.com Molitch ME. J Neurooncol. 2014;117:421-8

Tratamiento

- Cambio de agonista dopaminérgico
- Aumento de dosis mientras haya respuesta
- Resección quirúrgica
- Radioterapia
- Terapia no convencional
  - TRH
  - Tamoxifeno o raloxifeno
  - Inhibidores de aromatasa
  - temozolamida

EndoDrChen.com Molitch ME. J Neurooncol. 2014;117:421-8

CONSECUENCIAS METABÓLICAS

EndoDrChen.com

Cambios en parámetros metabólicos

	Patients with prolactinoma (*No. 43*)		
	Basal Mean ± SD	12 months Mean ± SD	*P*
Tumour volume (mm^3)	10·56 ± 5·19	8·16 ± 3·58	<0·001
Prolactin (mU/l)	3715 ± 5718	529 ± 712	0·001
	No. (%)	*No. (%)*	
Normal glucose tolerance (NGT)	27 (62·8)	39 (90·7)	0·004
Impaired fasting glucose (IFG)	5 (11·6)	1 (2·3)	0·218
Impaired glucose tolerance (IGT)	10 (23·3)	3 (7)	0·039
Diabetes mellitus (DM)	1 (2·3)	–	1
Metabolic syndrome	13 (30·2)	6 (14)	0·016

EndoDrChen.com

Ciresi A. Clinical Endocrinol. 2013;79:845

	Mean ± SD	Mean ± SD	
BMI (kg/m^2)	25·57 ± 5·18	25·41 ± 4·97	0·177
WC (cm)	88·81 ± 10·48	87·13 ± 10·15	<0·001
Total cholesterol (mM)	4·70 ± 0·98	4·30 ± 0·73	0·001
HDL cholesterol (mM)	1·19 ± 0·21	1·28 ± 0·21	<0·001
LDL cholesterol (mM)	2·85 ± 0·93	2·42 ± 0·68	<0·001
Triglycerides (mM)	1·43 ± 0·65	1·30 ± 0·50	0·024
Fasting glucose (mM)	5·18 ± 0·81	5·33 ± 0·99	0·337
Fasting Insulin (pM)	117·98 ± 46·89	86·42 ± 25·90	<0·001
HbA1c (%)	5·36 ± 0·62	5·18 ± 0·43	0·022
Homa-IR	3·87 ± 1·53	2·93 ± 0·96	<0·001
Matsuda Index	3·20 ± 1·28	4·75 ± 1·44	<0·001
$AUC_{2hGlucose}$ (mM;120 min)	860 ± 167	840 ± 161	0·357
$AUC_{2hInsulin}$ (pM;120 min)	58963 ± 21286	37739 ± 11249	<0·001
DIo	1·72 ± 1·53	2 ± 2·21	0·404
Visceral adiposity index (VAI)	2·36 ± 1·32	1·94 ± 1·01	<0·001

EndoDrChen.com

Ciresi A. Clinical Endocrinol. 2013;79:845

Prolactinomas e IMT

Variables	Prolactinoma (n = 31)	Healthy controls (n = 60)	*P* value
Age (years)	29.73 ± 8.61	30.37 ± 8.51	0.802
Gender (female)	23	42	0.979
Prolactin, median (IQR) (ng/ml)	441.3 (193.03–1774.25)	22 (16.7–25.1)	<0.0001
BMI (kg/m^2)	23.64 ± 4.39	21.57 ± 2.54	0.076
Total cholesterol (mmol/l)	4.64 ± 1.0	4.53 ± 1.1	0.703
Triglycerides (mmol/l)	1.29 (0.75–1.64)	0.92 (0.56–1.15)	0.021
HDL-C (mmol/l)	1.25 ± 0.39	1.43 ± 0.22	0.069
LDL-C (mmol/l)	3.0 ± 0.83	2.93 ± 1.05	0.796
ApoA-I (g/l)	1.24 ± 0.24	1.39 ± 0.13	0.015
ApoB (g/l)	0.87 (0.77–0.94)	0.87 (0.75–1.05)	0.786
ApoB/apoA-I ratio	0.70 (0.60–0.84)	0.61 (0.48–0.72)	<0.0001
LP(a) (mg/l)	168 (145.5–302.75)	192 (146–579)	0.288
Fasting glucose (mmol/l)	4.82 ± 0.76	4.03 ± 0.45	<0.0001
Fasting insulin (μU/ml)	7.60 (5.40–15.4)	5.85 (4.90–8.65)	0.013
HOMR-IR (mmol/l * μU/ml)	1.78 (1.08–3.45)	1 (0.83–1.43)	0.003
hsCRP (mg/l)	1.51 (0.78–3.10)	0.84 (0.5–1.6)	<0.0001
Fibrinogen (g/l)	2.66 ± 0.33	2.36 ± 0.53	0.011
Systolic blood pressure (mmHg)	112.97 ± 10.14	113.42 ± 13.66	0.988
Diastolic blood pressure (mmHg)	70.20 ± 8.70	73.32 ± 13.84	0.712
FMD (%)	9.01 ± 1.03	12.70 ± 2.03	<0.0001
Mean carotid IMT (cm)	0.54 ± 0.06	0.44 ± 0.05	<0.0001
Common carotid IMT (cm)	0.52 ± 0.06	0.43 ± 0.05	<0.0001
Carotid bulb IMT (cm)	0.64 ± 0.09	0.53 ± 0.06	<0.0001
Internal carotid IMT (cm)	0.47 ± 0.07	0.38 ± 0.05	<0.0001

EndoDrChen.com

Jiang XB. Pituitary. 2014;17:232

Prolactinomas e IMT

Variables	Male			Female		
	Prolactinoma (n = 8)	Healthy control (n = 18)	*P* value	Prolactinoma (n = 23)	Healthy control (n = 42)	*P* value
FMD (%)	8.75 ± 1.26	11.5 ± 1.39	0.01	9.1 ± 0.95	13.12 ± 2.09	<0.0001
Mean carotid IMT (cm)	0.57 ± 0.05	0.48 ± 0.07	0.03	0.53 ± 0.07	0.43 ± 0.03	<0.0001
Common carotid IMT (cm)	0.53 ± 0.04	0.46 ± 0.06	0.06	0.52 ± 0.06	0.42 ± 0.04	<0.0001
Carotid bulb IMT (cm)	0.70 ± 0.09	0.57 ± 0.08	0.02	0.62 ± 0.07	0.51 ± 0.04	<0.0001
Internal carotid IMT (cm)	0.48 ± 0.05	0.41 ± 0.07	0.11	0.46 ± 0.08	0.36 ± 0.04	<0.0001

FMD flow-mediated dilation, *IMT* intima media thickness

EndoDrChen.com

Jiang XB. Pituitary. 2014;17:232

Correlación con PRL

Variables	r	*P* value
Traditional risk factors		
Total cholesterol	−0.064	0.698
Triglycerides	0.435	0.006
HDL-C	−0.351	0.001
LDL-C	−0.072	0.663
ApoA-I	−0.566	<0.0001
ApoB	0.04	0.811
ApoB/apoA-I ratio	0.305	0.039
LP(a)	−0.104	0.531
Fasting glucose	0.408	0.01
Fasting insulin	0.058	0.698
HOMA-IR	0.264	0.076
Hypogonadism	0.459	0.001
Vascular parameters		
Systolic blood pressure	−0.16	0.33
Diastolic blood pressure	−0.175	0.286
FMD (%)	−0.576	<0.0001
Mean carotid IMT	0.652	<0.0001
Common carotid IMT	0.677	<0.0001
Carotid bulb IMT	0.547	<0.0001
Internal carotid IMT	0.495	<0.0001
Inflammation markers		
Fibrinogen	0.46	0.003
hsCRP	0.53	<0.0001

EndoDrChen.com

Jiang XB. Pituitary. 2014;17:232

Conclusiones

- Riesgo de valvulopatía con las dosis habituales de cabergolina es muy bajo
- Es muy poco frecuente crecimiento del tumor si los niveles de prolactina se mantienen normales
- Al suspender agonistas dopaminérgicos, recurrencia es de 65% pero después de un tiempo se puede volver a hacer un intento
- Hiperprolactinemia per se puede producir síndrome metabólico y este perfil mejora con agonistas dopaminérgicos

EndoDrChen.com

Preguntas…
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com

EndoDrChen.com