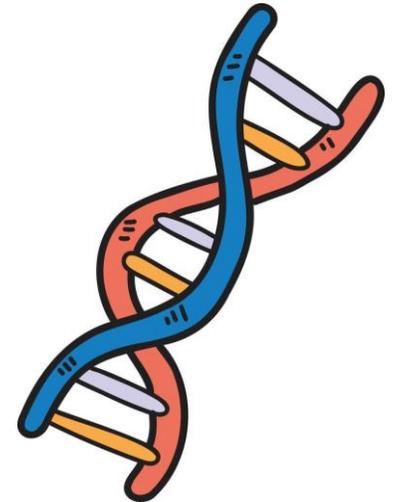


# Prolactinoma en paciente pediátrico: tumor infrecuente con evolución atípica

Carmela Albert Barrachina . R4 pediatría Hospital General  
Universitario Dr.Balmis de Alicante

Tutora: Felisa Vázquez Gómez. Adjunta de Neuro-Oncología  
del Hospital Universitario Niño Jesús



# ABREVIATURAS

- AG: Agudeza visual
- AP: Anatomía patológica
- EF: Exploración física
- FO: Fondo de ojo
- LOE: Lesión ocupante de espacio
- PC: Pruebas complementarias
- PRL: Prolactina

# ÍNDICE

1. Caso clínico
2. Prolactinoma
3. Prolactinoma resistente a tratamiento convencional
4. Síndromes de predisposición al cáncer (SPC)
5. Conclusiones

# 1 CASO CLÍNICO

Niño 4 años y 3 meses de edad

Clínica:

- **Cefalea frecuente** (sin datos de alarma)
- Astenia
- Hipersomnias



## AF Y AP

- Antecedentes familiares (Brasil):

Sin interés

-Antecedentes personales:

Periodo neonatal sin incidencias

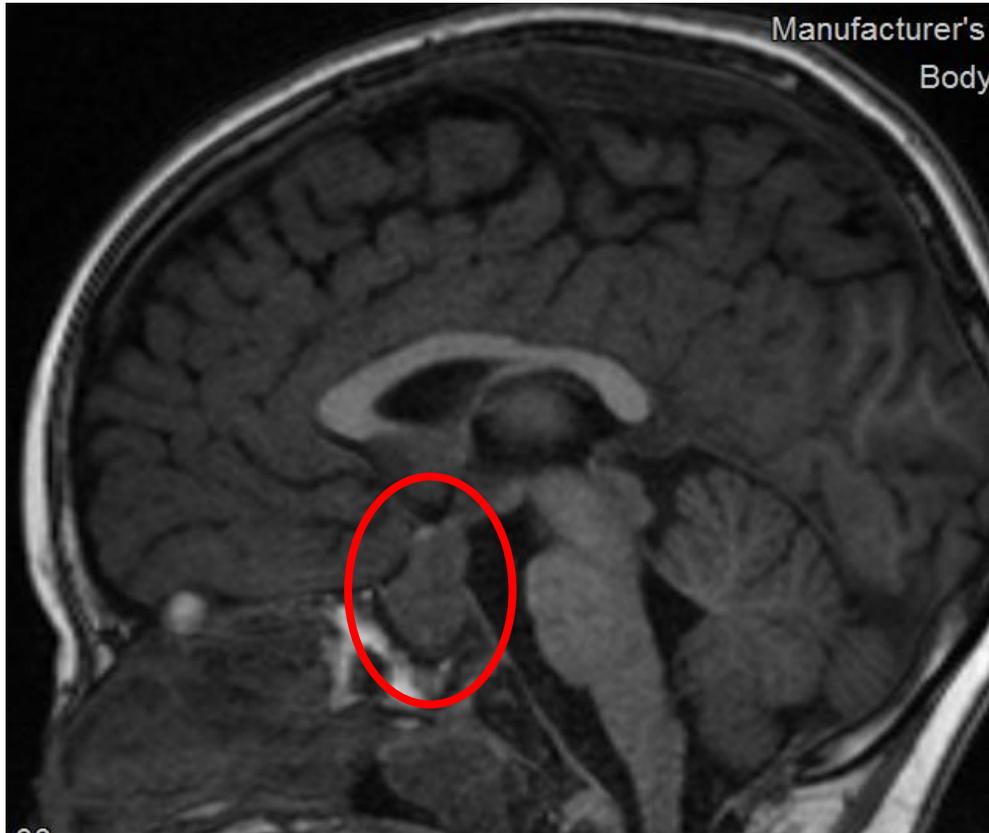
Niño sano con desarrollo normal



RMN : LOE selar-supraselar 14x17x22mm

# 1 CASO CLÍNICO

## Macroadenoma vs Craneofaringioma (agosto 2022)



# 1 CASO CLÍNICO

## AF Y AP

- Antecedentes familiares (Brasil):  
Sin interés
- Antecedentes personales:  
Periodo neonatal sin incidencias  
Niño sano con desarrollo normal

## PC



- RMN : **LOE selar-supraselar 14x17x22mm**
- FO: No valorable AG por falta de colaboración
- Análisis de sangre: **PRL\*193 ng/ml**  
**(resto de ejes HH sin alteraciones)**
- Genética: No variantes patogénicas en los genes analizados

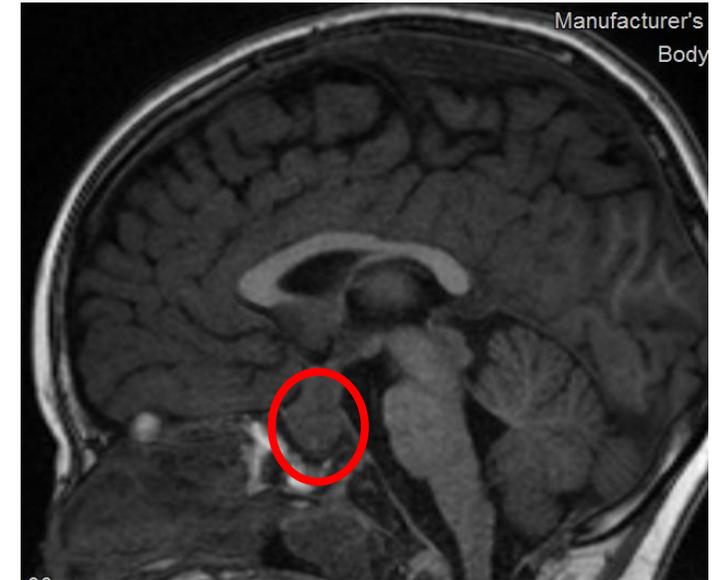
## EF

Peso: P95 (+1.7DS) Talla: P97 (+1.7 DS)

- No rasgos dismórficos
- No galactorrea
- Tanner I (G1, P1), Testes de 2 cc simétricos

# 1 CASO CLÍNICO

Sospecha de prolactinoma



## PLAN

Inicio de tratamiento con **cabergolina**

0.5 mg/semana



Estudio cardiológico sin alteraciones

# 2 PROLACTINOMA

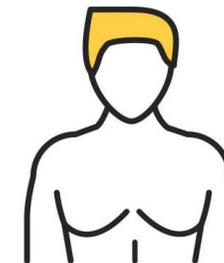
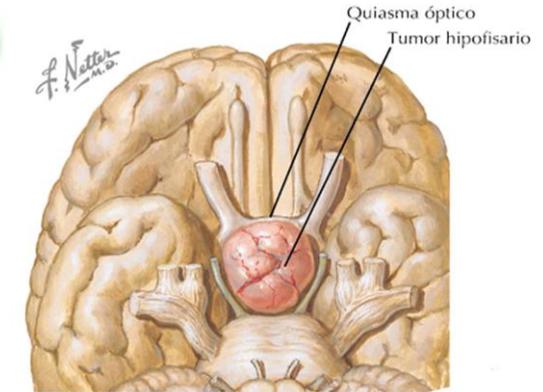
- **Adenomas hipofisarios** secretor de prolactina
  - 40% de todos los adenomas hipofisarios
  - Segundo adenoma hipofisario en la infancia y el más frecuente en la adolescencia
- < 2% de la totalidad de los tumores intracraneales
- Más frecuente en **mujeres** (relación 3:1)
- Según su tamaño: microprolactinoma (<10mm) o macroprolactinoma (≥10mm)
- No correlación entre los niveles de prolactina y la duración o severidad de los síntomas

## Diagnóstico diferencial

- Craneofaringioma (+ frec)
- Tumor de células germinales
- Quiste de la bolsa de Rathke
- Tumores dermoides
- Tumores epidermoides
- Meningiomas
- Gliomas de las vías ópticas

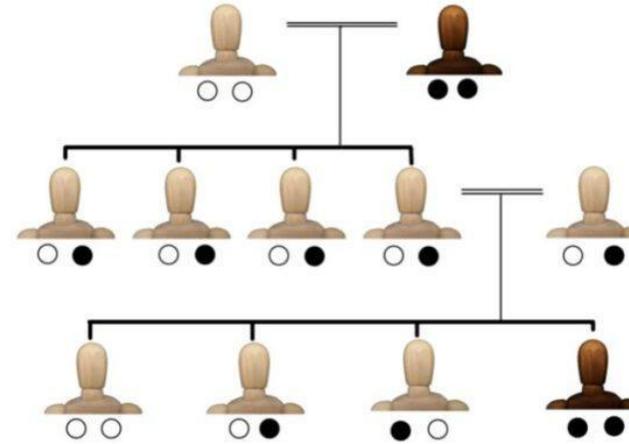
# 2 PROLACTINOMA

- Clínica muy heterogénea: sexo, tamaño tumoral y edad de comienzo
- Presentación clínica más frecuente: **cefalea** y los **defectos visuales**
- Las **manifestaciones endocrinológicas** (retraso puberal, ginecomastia en el varón) suelen pasar desapercibidas
- En la mujer postpuberal → Dx precoz (galactorrea y amenorrea) → microprolactinoma
- En la mujer prepuberal y en el varón → Dx más tardío → macroprolactinoma



# 2 PROLACTINOMA

- La mayoría son esporádicos
- Plantear solicitar estudio genético :
  - Historia de agregación familiar
  - Asociación con otras neoplasias endocrinas
  - Formas agresivas
  - Inicio a edades tempranas
- Pueden estar incluidos en síndromes familiares:
  - MEN1 (gen MEN1)
  - Complejo de Carney (gen PRKAR1A)
  - Familial isolated pituitary adenomas (gen supresor tumoral AIP)

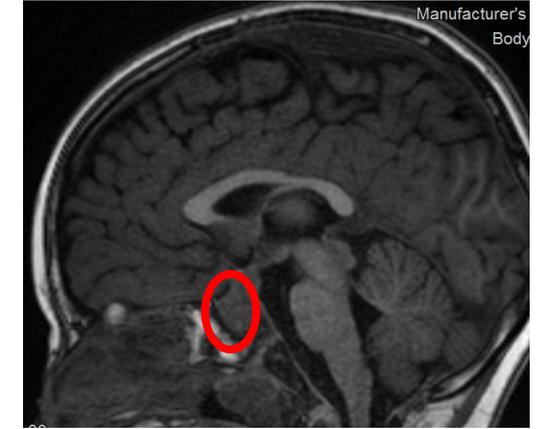


# 2 PROLACTINOMA

- Ante cualquier masa selar o periselar medir niveles de prolactina antes de plantear el tratamiento quirúrgico
- Tratamiento conservador → agonistas dopaminérgicos
  - Controlar la concentración de prolactina
  - Pueden reducir el tamaño tumoral
- Indicación de tratamiento:
  - Microprolactinomas sintomáticos
  - Macroprolactinomas
- Cirugía: si intolerancia o resistencia a la medicación



# 1 CASO CLÍNICO



Inicio de tratamiento con **cabergolina**  
0.5 mg/semana



Cabergolina 0,75 mg/semana

Bromocriptina 1,25 mg/semana

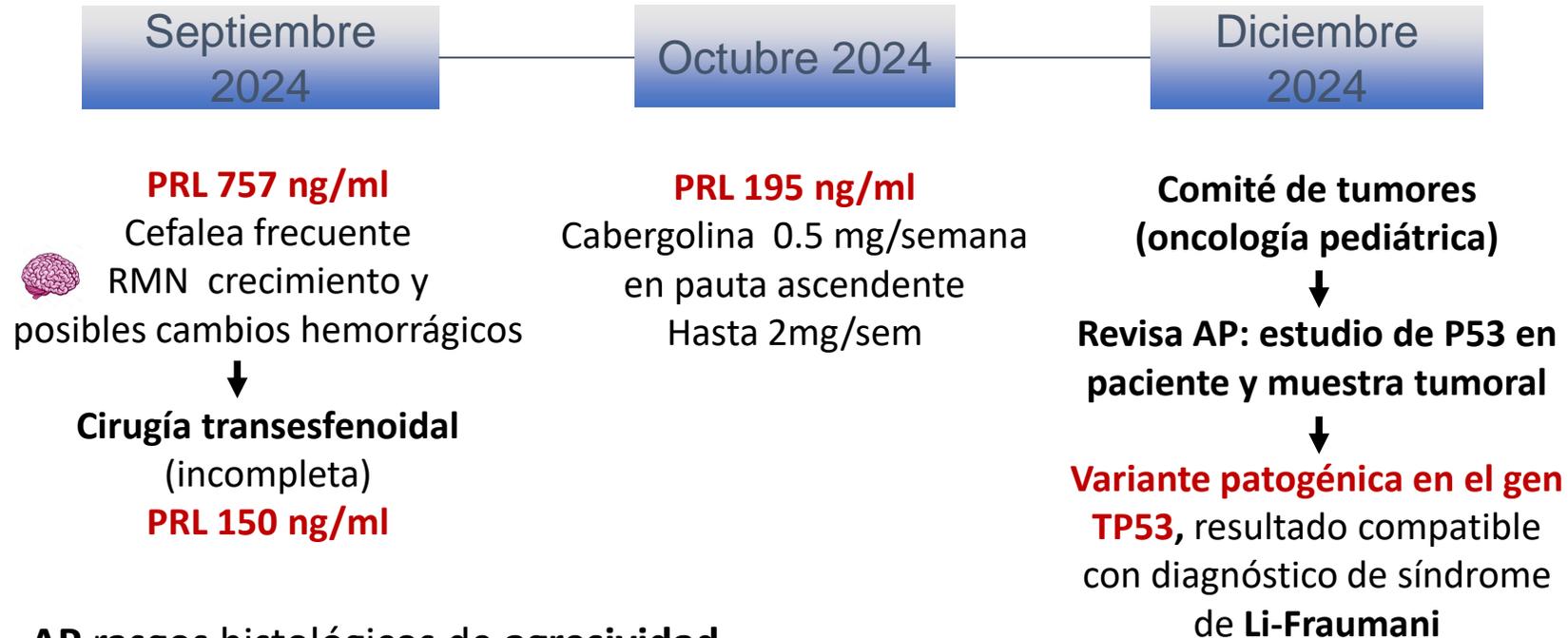
**PRL 197 ng/ml**  
RMN sin cambios  
↓  
**Suspensión tto médico**

**PRL >200 ng/ml**  
RMN mínimo crecimiento  
FO normal  
No valorable AV

**PRL 520 ng/ml**

**PRL 449 ng/ml**  
↓  
**Suspensión tto médico**

# 1 CASO CLÍNICO



## AP rasgos histológicos de agresividad

- Figura de mitosis
- Ki67 elevado
- **Tinción nuclear difusa para P53**



# 3 PROLACTINOMA RESISTENTE

Fallo en lograr un nivel de PRL normal con la dosis máxima tolerada de agonistas dopaminérgicos + ausencia de reducción del 50% en el tamaño tumoral

Ante esta situación:

- Alcanzar la dosis máxima tolerada
- En pacientes con resistencia a la bromocriptina, pasar a cabergolina o como segunda opción utilizar alguno de los otros agonistas dopaminérgicos. En algunos pacientes resistentes a la cabergolina se han obtenido respuestas con bromocriptina
- Cirugía transesfenoidal en pacientes que no responden a ninguna de las pautas anteriores
- Si falla el tratamiento quirúrgico: **radioterapia**

El hallazgo de un índice de proliferación **Ki.67 >3%**, o **inmunorreactividad para p53 >3%** se consideran predictivos de mayor **invasividad y recurrencia**

# 3 PROLACTINOMA RESISTENTE

## Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes

Juliette Thariat, Francois Chevalier, Daniel Orbach, Luc Ollivier, Pierre-Yves Marcy, Nadege Corradini, Arnaud Beddok, Nicolas Foray, Gaëlle Bougeard

The management of patients with cancer and Li-Fraumeni or heritable TP53-related cancer syndromes is complex because of their increased risk of developing second malignant neoplasms after genotoxic stresses such as systemic treatments or radiotherapy (radiosensitivity). Clinical decision making also integrates the risks of normal tissue toxicity and sequelae (radiosensitivity) and tumour response to radiotherapy (radioresistance and radiocurability). Radiotherapy should be avoided in patients with cancer and Li-Fraumeni or heritable TP53 cancer-related syndromes, but overall prognosis might be poor without radiotherapy: radioresistance in these patients



Lancet Oncol 2021; 22: e562-74  
Department of Radiation Oncology, Centre François Baclesse, Caen, Normandy, France (Prof J Thariat MD, L Ollivier MD); ARCHADE Research Community, Caen,

Received: 29 July 2020 | Accepted: 31 July 2020

DOI: 10.1002/cam4.3427

ORIGINAL RESEARCH

Cancer Medicine WILEY

## Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study

Peter G. Hendrickson<sup>1</sup> | Yukun Luo<sup>1</sup> | Wendy Kohlmann<sup>2</sup> | Josh Schiffman<sup>2</sup> | Luke Maese<sup>2</sup> | Andrew J. Bishop<sup>3</sup> | Shane Lloyd<sup>1</sup> | Kristine E. Kokeny<sup>1</sup> | Ying J. Hitchcock<sup>1</sup> | Matthew M. Poppe<sup>1</sup> | David K. Gaffney<sup>1</sup> | Randa Tao<sup>1</sup>

nature reviews endocrinology

<https://doi.org/10.1038/s41574-023-00949-7>

Consensus statement

Check for updates

## Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: Part 2, specific diseases

Márta Korbonits<sup>1</sup> , Joanne C. Blair<sup>2</sup>, Anna Bogustawska<sup>3</sup>, John Ayuk<sup>4</sup>, Justin H. Davies<sup>5</sup>, Maralyn R. Druce<sup>1</sup>, Jane Evanson<sup>6</sup>, Daniel Flanagan<sup>7</sup>, Nigel Glynn<sup>1</sup>, Claire E. Higham<sup>8</sup>, Thomas S. Jacques<sup>9,10</sup>, Saurabh Sinha<sup>11</sup>, Ian Simmons<sup>12</sup>, Nicky Thorp<sup>9</sup>, Francesca M. Swords<sup>13</sup>, Helen L. Storr<sup>1</sup> & Helen A. Spoudeas<sup>10,14</sup>

Abstract

| Sections

frontiers | Frontiers in Endocrinology

TYPE Systematic Review  
PUBLISHED 12 November 2024  
DOI 10.3389/fendo.2024.1468724

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY  
Chandrasekaran Kaliaperumal,  
University of Edinburgh, United Kingdom

REVIEWED BY  
Ashutosh Rai,  
Queen Mary University of London,  
United Kingdom  
Anis Abobaker,  
Piedmont Athens Regional Medical Center,  
United States

\*CORRESPONDENCE  
Georges Noel

## Radiation therapy in functioning and no functioning pituitary neuroendocrine tumor: systematic review of the recent literature after 2011

Racha-Miloda Hemaïdia<sup>1</sup>, H el ene Cebula<sup>2</sup>, Bernard Goichot<sup>3</sup> and Georges Noel<sup>3\*</sup>



# 4 Síndromes predisposición al cáncer (SPC)

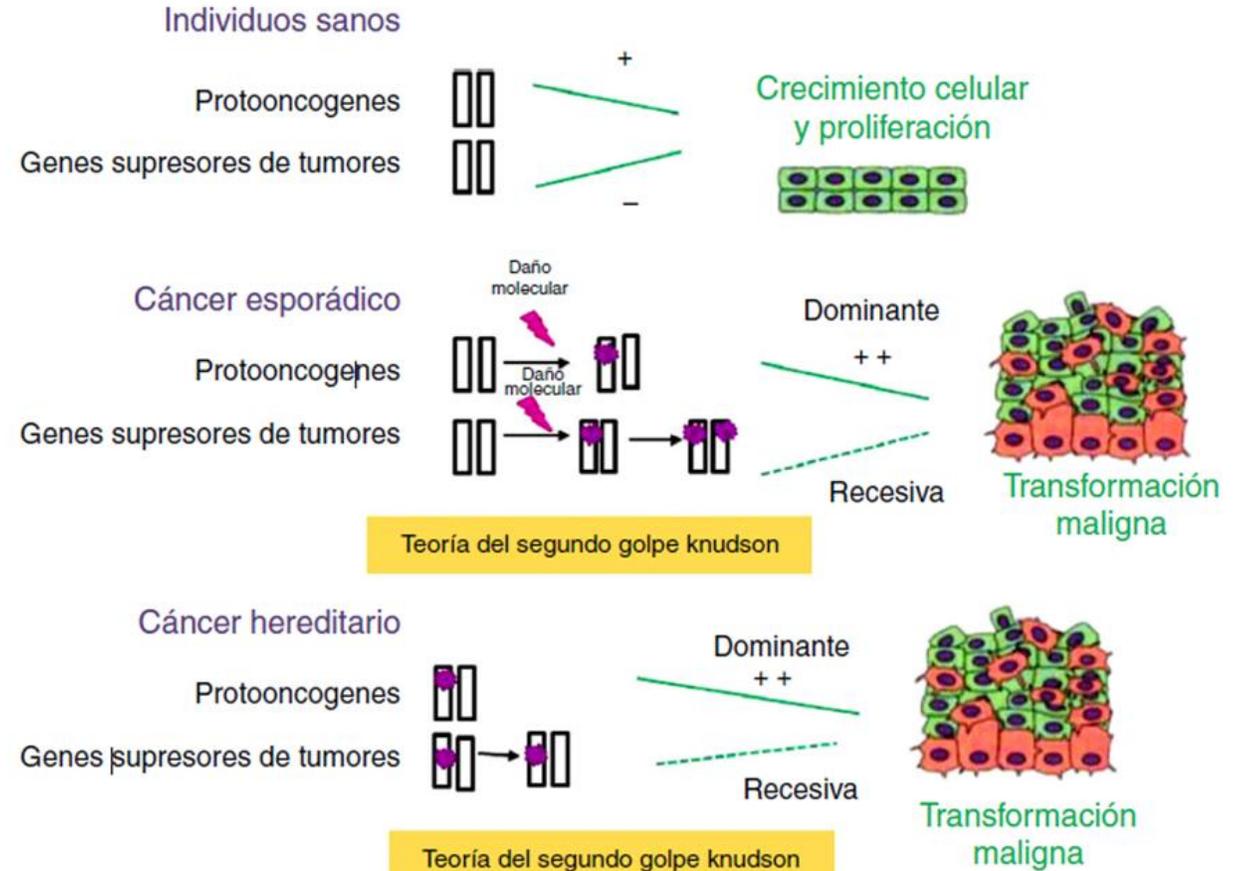
## CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

### Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr

Garrett M. Brodeur<sup>1</sup>, Kim E. Nichols<sup>2</sup>, Sharon E. Plon<sup>3</sup>, Joshua D. Schiffman<sup>4</sup>, and David Malkin<sup>5</sup>



- Cánceres hereditarios: mutaciones (cambios o transformaciones en la información genética) en línea germinal → puede transmitirse a la descendencia (50% de probabilidad de transmitir el alelo alterado)
- Al menos el **10%** de los pacientes de cáncer pediátrico albergan una mutación en línea germinal en genes de predisposición al cáncer



# 4 Síndromes predisposición al cáncer (SPC)

Tabla I. Síndromes de predisposición genética a cáncer (SPC) infantil más frecuentes				
SPC	Incidencia	Gen	Herencia	Tipo de tumor
<b>CMMR</b>	1/1.000.000	<i>MSH2</i> <i>MSH6</i> , <i>MLH1</i> <i>PMS2</i>	AR	- Cáncer de colon - Tumor SNC - Leucemia y linfoma
<b>DICER 1</b>	Raro (<500)	<i>DICER1</i>	AD	- Blastoma pleuropulmonar - Tumor maligno del estroma de los cordones sexuales
<b>Neuroblastoma familiar</b>	Raro	<i>ALK</i>	AD	- Neuroblastoma - Ganglioneuroblastoma - Ganglioneuroma
<b>Neoplasia endocrina múltiple tipo I</b>	2-10/100.000	<i>MEN1</i>	AD	- >20 tumores endocrinos y no endocrinos
<b>Neoplasia endocrina múltiple tipo II (MEN2A/MEN2B), carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC)</b>	1/25.000	<i>RET</i>	AD	- Adenoma paratiroideo - Feocromocitoma - Carcinoma medular tiroides
<b>Neurofibromatosis tipo I</b>	1/3.000	<i>NF1</i>	AD	- Tumor maligno de la vaina del nervio periférico - Glioma del nervio óptico
<b>Neurofibromatosis tipo II</b>	1/25.000	<i>NF2</i>	AD	- Schwannomas, meningiomas, ependimomas y astrocitomas
<b>Paraganglioma Feocromocitoma</b>	1/1.000.000	<i>SDHA</i> <i>SDHA2F</i> <i>SBHB</i> <i>SDHC</i> <i>SDHD</i> , <i>TMEM127</i> <i>MAX</i>	AD	- Paragangliomas - Feocromocitomas
<b>Peutz-Jeghers</b>	1/120.000	<i>STK11</i>	AD	- Pólipos hamartomatosos - Cáncer de colon, gástrico, páncreas, mama y ovario
<b>Poliposis adenomatosa familiar</b>	1/8.000 - 13.000	<i>APC</i>	AD	- Poliposis adenomatosa familiar (FAP) - Adenocarcinoma gástrico
<b>Retinoblastoma hereditario</b>	1/15.500 - 20.000	<i>RB1</i>	AD	- Retinoblastoma - Sarcomas
<b>Síndrome de Li Fraumeni</b>	1/5.000 - 20.000	<i>TP53</i>	AD	- Sarcoma - Leucemia - Tumores SNC
<b>Síndrome de poliposis juvenil</b>	1-1,5/100.00	<i>SMAD4</i> <i>BMPR1A</i>	AD	- Pólipos gastrointestinales hamartomatosos
<b>Síndrome de tumor hamartoma PTEN</b>	1/200.000	<i>PTEN</i>	AD	- Cáncer de tiroides, mama y endometrio
<b>Síndrome de predisposición tumor rabdoide</b>	1-8/1.000.000	<i>SMARCA4</i> <i>SMARCB1</i>	AD	- Tumor teratoide/rabdoide

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CMMR: síndrome de cáncer de reparación de desajuste constitutivo.

# 4 Síndromes predisposición al cáncer (SPC)

## ¿CÚANDO SOSPECHAMOS UN SPC?



Exploración física



Historia familiar

# 4 Síndromes predisposición al cáncer (SPC)

## DIAGNÓSTICO + SEGUIMIENTO + TERAPEUTICA



- **Tres pilares fundamentales:**

- Alerta/ alto índice de sospecha
- Asesoramiento genético para establecer un diagnóstico
- Planificar enfoques de tratamiento-seguimiento para cada tumor/alteración genética específica

# Childhood cancer:

surname, name .....

## Indication for genetic counselling?

date of birth .....

### 1. Family history of the child with cancer (three-generation pedigree of the index patient)

- $\geq 2$  malignancies occurred in family members before  $< 18^{\text{th}}$  birthday, including index patient
- parent or sibling with cancer  $< 45^{\text{th}}$  birthday
- $\geq 2$  second degree relatives in the same parental lineage with cancer  $< 45^{\text{th}}$  birthday
- the parents of the child with cancer are consanguineous

### 2. One of the following neoplasms was diagnosed

- adrenocortical carcinoma / adenoma
- ALL (low hypodiploid)
- ALL relapse (*TP53*-mutated)
- ALL with i(9), dic(9), r(21) or rob(15;21)
- AML (monosomy 7)
- basal cell carcinoma
- botryoid rhabdomyosarcoma (urogen., fusion-)
- chondromesenchymal hamartoma
- chordoma
- choroid plexus carcinoma
- colorectal carcinoma
- desmoid-type fibromatosis (*CTNNB1* wild type)
- CNS sarcoma
- cystic nephroma/cystic nephroblastoma
- endolymphatic sack tumor
- fetal rhabdomyoma
- gastrointestinal stromal tumor
- glioma of the optic pathway (with signs of NF1)
- gonadoblastoma
- hemangioblastoma
- hepatoblastoma (*CTNNB1* wildtype)
- hepatocellular carcinoma
- high-grade glioma with giant cell feature
- infantile myofibromatosis
- juvenile myelomonocytic leukemia
- keratocystic odontogenic tumor
- large cell calcifying Sertoli-cell-tumor
- lymphoma,  $< 1$  year of age
- malignant peripheral nerve sheath tumor
- medulloblastoma (SHH-activated)
- medulloblastoma (WNT-activated, *CTNNB1* wildtype)
- medulloepithelioma

### 3. Genetic tumor analysis reveals alteration suggesting a germline predisposition

.....

### 4. A patient with $\geq 2$ malignancies (e.g. secondary, bilateral, multifocal, metachronous)

.....

### 5. A child with cancer and congenital or other anomalies

- congenital anomalies
- facial dysmorphism
- mental retardation, developmental delay
- abnormal growth
- skin anomalies
- hematological abnormalities
- immunodeficiency
- endocrine anomalies

### 6. The patient suffers from excessive toxicity of cancer therapy

.....

- sex cord stromal tumor with annular tubules
- small cell carcin. of the ovary, hypercalcemic type
- squamous cell carcinoma
- subependymal giant cell astrocytoma
- thyroid carcinoma
- transient myeloproliferative disease

other rare cancers or cancers that typically occur in adults, unusually early manifestation age

If  $\geq 1$  criteria fulfilled  $\rightarrow$  **ESTUDIO**

Jongmans M, Loeffen J, Waanders E, Hoogerbrugge P, Ligtenberg M, Kuiper R, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur. J. Med. Genet.* 2016; 59(3):111-115

# 5 CONCLUSIONES

- El **prolactinoma** es un **adenomas hipofisarios** secretor de **prolactina** . Segundo adenoma hipofisario en la infancia y el más frecuente en la adolescencia
- La mayoría son **esporádicos**, pero es necesario plantear solicitar **estudio genético** si: historia de agregación familiar, asociación con otras neoplasias endocrinas, evolución agresiva o inicio a edades tempranas
- Clínica heterogénea. Diagnóstico a edades postpuberales es más precoz (microadenomas) que en edades más tempranas (macroadenomas)
- El **tratamiento de elección es conservador** (agonistas dopaminérgicos). Si evolución tórpida, valorar tratamiento quirúrgico o tratamiento con radioterapia

# 5 CONCLUSIONES

- Al menos el **10%** de los pacientes de cáncer pediátrico albergan una **mutación en línea germinal** en **genes de predisposición al cáncer**
- La **exploración física detallada**, la **historia clínica** y el uso de **herramientas diagnósticas** permite a los especialistas la detección de **signos de alarma** que orientan sobre un posible **caso de SPC**
- El **diagnóstico precoz** y los programas de **screening** en estos pacientes suponen una herramienta para **aumentar la supervivencia y evitar la toxicidad** asociada al tratamiento
- Es posible que el síndrome de predisposición hereditario al cáncer que expresa nuestro paciente condicione la evolución tórpida y sin respuesta el tratamiento convencional

# BIBLIOGRAFÍA

Mora Mendoza A, García-Cuartero B, Oyakawa Y, Barrio Castellanos R. Prolactinomas en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 85(3):158-159

García García E, Rivero Garvia M, Aguilar Pérez M, Fajardo Cascos M, Márquez J. Prolactinoma: un diagnóstico que debe tenerse en cuenta en niños con neoplasias hipofisarias. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:607-12.

Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 60(6):308-319

Alikasifoglu A, Berna Celik N, Alev Ozon Z, Nazli Gonc E, Kandemir N. Management of prolactinomas in children and adolescents; which factors define the response to treatment?. *Pituitary*. (2022); 25:167–179

Hemaidia R-M, Cebula H, Goichot B and Noel G (2024) Radiation therapy in functioning and no functioning pituitary neuroendocrine tumor: systematic review of the recent literature after 2011. *Front. Endocrinol*.2024; 15

# Prolactinoma en paciente pediátrico: tumor infrecuente con evolución atípica

caralba@mail.ucv.es

