

HIPERPROLACTINEMIA IDIOPÁTICA

Idiopathic hyperprolactinemia

Javier Eduardo Escobar Torres, María Teresa Chavarría García, Jean Carlos Ordoñez Rivera¹, Silder Javier Moncada²

RESUMEN

La hiperprolactinemia es uno de los trastornos neuroendocrinológicos más frecuentes; la causa común de la hiperprolactinemia es la presencia de un adenoma hipofisario productor de prolactina o prolactinoma. El país cuenta con escasa referencia bibliográfica sobre la patología presentada, por lo que resulta importante realizar la exposición de este caso. **Objetivo:** documentar el abordaje de hiperprolactinemia en el país. **Caso clínico:** paciente femenina de 22 años, con antecedentes familiares de macroprolactinoma; se presenta con historia de amenorrea de 6 años y caída de cabello de 2 años de evolución; prurito intenso en ambas mamas con predominio en la areola derecha desde hace 1 año; alteraciones en los niveles de prolactina presentando valores de 33.5ng/mL y ultrasonografía abdominal ausente de anomalías. Tratada con cabergolina, sin éxito evidente en el tratamiento. **Conclusión:** en pacientes con hiperprolactinemia, su abordaje debe hacerse de manera ordenada, integral, secuencial y detallada con el fin de descartar previo al tratamiento, situaciones que secundariamente elevan los valores de prolactina. Esto lo demuestra el caso expuesto donde se integran diferentes pruebas clínicas y laboratoriales para descartar la etiología de la hiperprolactinemia en el país.

Palabras clave: Prolactina, hiperprolactinemia, prolactinoma, polietilenglicoles.

¹ Estudiante de Sexto año de la Carrera de Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH

² Ginecobstetra, Profesor Titular II del departamento de Ginecología y Obstetricia, FCM, UNAH

Autor correspondiente: Javier Eduardo Escobar Torres
jetorres.9307@gmail.com

Recibido: 03/05/16 Aceptado: 21/02/17

ABSTRACT

Hyperprolactinemia is one of the most frequent neuroendocrine disorders; the common cause of hyperprolactinemia is the presence of a prolactin-producing pituitary adenoma or prolactinoma. In Honduras there is not sufficient bibliographic information with reference to the pathology presented, so it is important to include the presentation of this case. **Objective:** document the hyperprolactinemia approach used in the country. **Clinical case:** a 22 years old female patient with a family history of macroprolactinoma; at admission she presented a history of amenorrhea with 6 years of evolution, hair loss for 2 years and intense itching in both breasts with predominance in the right areola for a year; changes in prolactin levels with values of 33.5ng/mL and abdominal ultrasound with no abnormalities. She was treated with cabergoline, without apparent success in treatment. **Conclusion:** in patients with hyperprolactinemia their management must be done in orderly, holistic, sequential and detailed manner, in order to discard, prior to treatment, situations that secondarily raise the prolactin levels. This is demonstrated by the case presented, where the clinical and laboratory tests are integrated to rule out the etiology of hyperprolactinemia in the country.

Keywords: Prolactin hyperprolactinaemia, prolactinoma, polyethylene glycols.

INTRODUCCIÓN

La hiperprolactinemia es uno de los trastornos neuroendocrinos más comunes, el cual consiste en una elevación de los niveles séricos de Prolactina (PRL) y puede deberse a estados fisiológicos (como el coito y la estimulación del pezón), al efecto de medicamentos inhibidores del tono

dopaminérgico (como la metoclopramida) o a la presencia de tumores del lactotrofo.⁽¹⁾

En la evaluación del paciente con hiperprolactinemia, una historia clínica detallada puede evitar la realización de estudios innecesarios de laboratorio y gabinete, cuyos resultados pueden confundir más que ayudar al establecimiento de un diagnóstico etiológico.⁽²⁻³⁾

La incidencia y prevalencia de la hiperprolactinemia varía dependiendo de la población estudiada. La incidencia se estima en 8.7 por 100 000 personas al año en mujeres y de 1.4 por 100 000 personas al año en hombres.⁽⁴⁾

En mujeres que presentan trastornos menstruales como amenorrea primaria, oligomenorrea y sangrado uterino disfuncional la prevalencia de hiperprolactinemia es baja; sin embargo, en mujeres con amenorrea secundaria la prevalencia

llega a ser de 5.5 a 13.8 % para mujeres entre 11 y 20 años y 31 y 30 años de edad respectivamente.⁽⁵⁾ Kars M, et al y Lee DY, et al. exponen que el grupo etario más afectado por la hiperprolactinemia son las mujeres entre 25 y los 34 años.^(4,5)

Las causas más frecuentes de hiperprolactinemia son: fisiológicas, hipotálamo-hipofisarias, sistémicas y farmacológicas. (Cuadro 1)

Los síntomas clásicos de la hiperprolactinemia son: galactorrea, oligomenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil e infertilidad. Cuando la hiperprolactinemia está causada por un adenoma hipofisario y dependiendo del tamaño y la localización del mismo, podemos encontrar síntomas y signos que resultan del efecto de masa de la lesión, tales como la cefalea y las alteraciones campimétricas.⁽⁶⁾

Cuadro 1. Causas de hiperprolactinemia en población adulta

Fisiológicas	Hipotálamo – hipofisarias	Enfermedades sistémicas	Farmacológica
Embarazo Lactancia Sueño Relaciones sexuales Ejercicio Estrés	Tumores hipotalámicos: craneofaringioma, meningioma, germinoma, metástasis hipotalámicas. Tumores hipofisarios: prolactinoma, adenomas plurihormonales (PRL más GH y/o TSH, subunidad alfa), adenomas no funcionales, extensión de masa hipofisaria supraselar. Quiste de Rathke Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, histiocitosis, linfomas. Tratamientos quirúrgicos: radiaciones o trauma en la silla turca o supraselar. Sección de tallo hipofisario.	Tórax: trauma neurogénico en la pared torácica, quirúrgico. herpes zoster Renal: falla renal crónica Hepática: cirrosis hepática Neurológicas: epilepsia, enfermedad de Parkinson Endocrinológicas: hipotiroidismo, enfermedad ovárica poliquística, seudociesis (embarazo psicológico)	Anestésicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antihistamínicos (H2), antihipertensivos, agonistas colinérgicos, reductores de catecolaminas, bloqueadores de los receptores de dopamina, inhibidores de la síntesis de dopamina, opiáceos o antagonistas opiáceos. Estrógenos: anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal. Andrógenos: anabólicos, terapia de reemplazo hormonal. Neuropéptidos. Neurolépticos/antipsicóticos.

PRL: prolactina, GH: hormona del crecimiento, TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: Melmed S, Casanueva FF, Hoffman RA, Kleinberg LD, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.⁶

El registro de la hiperprolactinemia debe hacerse mediante una muestra de sangre tomada por venopunción y con el menor estrés posible, ya que este puede elevar las cifras de PRL a más de 30ng/mL.⁽⁶⁾ Los valores normales de prolactina para el hombre son 2 a 18ng/mL y para las mujeres 2 a 25ng/mL; en las embarazadas se consideran concentraciones normales de 10 a 1,000ng/mL.⁽⁷⁾ Los estudios bioquímicos iniciales de un paciente con hiperprolactinemia van encaminados a descartar enfermedades como Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y cirrosis hepática.

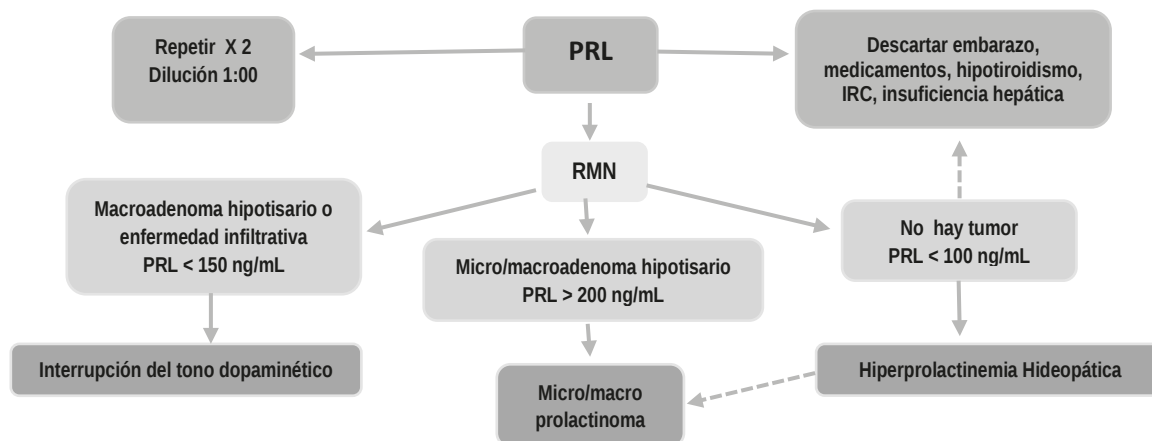
Esta evaluación inicial por laboratorio también debe incluir un perfil tiroideo, y si el cuadro clínico lo sugiere, se deben hacer otros estudios complementarios para descartar enfermedades específicas, como el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). En el caso de una mujer con amenorrea e hiperprolactinemia es imperativo descartar un embarazo.⁽¹⁾

Una vez descartadas las causas fisiológicas y patológicas también se debe considerar la

posibilidad de macroprolactinemia cuando la paciente es asintomática y tiene gonadotropinas y esteroides sexuales normales. Cuando se han descartado las causas previamente mencionadas, hay que proceder a realizar una resonancia magnética de cráneo en busca de lesiones hipofisarias. Hay que recordar que la concentración de PRL sérica también puede orientar hacia el diagnóstico. En casos de macroadenomas productores de PRL es importante medir el Factor de Crecimiento Insulinico (IGF-1) para descartar la posibilidad de un tumor cosecretor de Hormona de Crecimiento (GH) y hacer una evaluación de todos los ejes hipofisarios. Cuando no se logra identificar la causa de hiperprolactinemia, esta se cataloga como idiopática.⁽⁸⁾ (Figura 1)

El país cuenta con escasa referencia bibliográfica sobre la patología presentada, por lo que resulta importante realizar la presentación del siguiente caso, con el objetivo de documentar el abordaje de hiperprolactinemia en Honduras.

Figura 1. Evaluación diagnóstica de la hiperprolactinemia en población adulta



El estudio de imagen de elección es la resonancia magnética nuclear. Si no se encuentran lesiones y la PRL es menor de 100 ng/mL el diagnóstico es hiperprolactinemia idiopática; si el estudio revela la presencia de un adenoma y el nivel de PRL es mayor de 200 ng/mL, el diagnóstico de prolactinoma se establece; si existe una lesión hipofisaria pero la PRL es menor de 150 ng/mL, el diagnóstico es el de interrupción de la vía. Fuente: Molich ME. Management of medically refractory prolactinoma. J Neurooncol. 2014;117(3):421-8.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLINICO

Paciente femenina de 22 años, con antecedentes familiares (tía materna) de macroprolactinoma; se presenta con historia de amenorrea de 6 años, caída de cabello de 2 años de evolución y prurito intenso en ambas mamas con predominio en la areola derecha desde hace 1 año, alteraciones en los niveles de prolactina presentando valores de 33.5ng/mL y Ultrasonografía (USG) abdominal ausente de anormalidades. Tratada con cabergolina pero la paciente niega éxito en su tratamiento. A la exploración física se evidencia: índice de masa corporal 26kg/m², eczema en ambas mamas con predominio en la areola derecha, hiperpigmentación axilar, hirsutismo, sin presencia de galactorrea.

Se le realizan exámenes laboratoriales: triyodotironina (T3) 0.92mg/dl, tiroxina(T4) 6.6mg/dL, Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) 2.44mUI/mL, Hormona Luteinizante (LH) 1.6mUI/mL, Hormona Foliculo Estimulante (FSH) 5.0mUI/mL, prolactina sin diluir 21ng/mL, dilución de prolactina 1:10 20ng/mL, 1:100 100ng/mL, hemoglobina glicosilada 6.4%, curva de tolerancia a la glucosa: glucosa basal 81 mg/dl, 1 hora 139mg/dl, 2 hora 140mg/dl, por lo que es tratada con metformina 850mg cada 12 horas para regular los niveles de glicemia. La paciente es estudiada por sospecha de ovario poliquístico, el cual es descartado por USG abdominal, donde se observa ovarios normales, sin presencia de quistes. (Figura 2)

Figura 2. Ultrasonografía de Ovarios



Ovario DER 3.6x1.8 cms., Ovario IZQ 3.4x1.8 cms en sus medidas horizontales, verticales y oblicuas se observa la normalidad de los ovarios dentro de sus parámetros.

Posteriormente se le realiza Resonancia Magnética (RM) de cerebro con énfasis en silla turca, en la cual no se evidencia alteraciones, por lo tanto se descarta la posibilidad de un prolactinoma. (Figura 3a y 3b)

Figura 3a. Imagen frontal por resonancia magnética de cerebro



Silla turca sin evidencia de alteración. (Flecha)

Figura 3b. Imagen sagital por resonancia magnética de cerebro



Silla turca sin evidencia de alteración. (Flecha)

Una semana después de haber realizado RM se indicaron nuevos exámenes laboratoriales, resultando: prolactina 30.56ng/mL, glucosa basal 103.75mg/dL, glucosa ½ hora 138.72mg/dL, glucosa 1 hora 157.93 mg/dL, glucosa 2 horas 152.96mg/dL. Por tales resultados se le reduce la dosis de metformina a 850mg una vez al día.

Actualmente la paciente es tratada con metformina 850mg una vez al día, ejercicio y cambio en los hábitos alimenticios. Ha perdido 30 libras, Sus ciclos menstruales se han normalizado y los niveles de prolactina continúan alterados.

DISCUSIÓN

Pueden presentarse dos posibles situaciones discordantes entre el diagnóstico clínico y bioquímico de la hiperprolactinemia. En primer lugar, las hiperprolactinemias asintomáticas pueden deberse a la presencia de altas concentraciones de dímeros y polímeros de PRL que presentan menor bioactividad, situación denominada macroprolactinemia. En segundo lugar pueden existir divergencias entre el tamaño tumoral y las concentraciones de PRL, disociación secundaria a un efecto “Hook”, artefacto de laboratorio que se observa en presencia de altas concentraciones de PRL, las cuales son capaces de saturar los anticuerpos de los ensayos inmunométricos reportándose resultados erróneamente bajos.⁽⁹⁻¹²⁾

La hiperprolactinemia es el trastorno más común del eje hipotálamo-hipofisario, responsable de 20 a 25% de los casos de amenorrea secundaria.⁽⁵⁾

El primer paso para establecer el diagnóstico en un paciente con hiperprolactinemia es realizar una historia clínica minuciosa, orientada especialmente a detectar posibles causas secundarias de hiperprolactinemia, incluyendo el empleo de fármacos y exploración física detallada.

Existen múltiples situaciones que pueden dar lugar a hiperprolactinemia, una de ellas es la gestación,⁽⁶⁾ la cual mediante pruebas no cruentas fue la primera causa descartada en la paciente. Otra causa frecuente de hiperprolactinemia no tumoral es la utilización de fármacos, fundamentalmente antipsicóticos y neurolépticos, también antihipertensivos bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo), antidepresivos y antieméticos.⁽⁶⁾ La paciente negó el uso de estas sustancias.

Por medio de pruebas bioquímicas debe descartarse que la hiperprolactinemia no tenga causas sistémicas relacionadas a enfermedades endocrinas, como hipotiroidismo primario en el que existe elevación de la Hormona Liberadora de Tirotrópica (TRH), la que actúa sobre las células lactotropas estimulando la síntesis y secreción de PRL. La prevalencia de hiperprolactinemia en hipotiroidismo primario e hipotiroidismo

subclínico es de aproximadamente 21 y 8% respectivamente.⁽¹⁵⁾ Las pruebas de función tiroidea resultaron negativas en la paciente.

Por otra parte, hasta un 30% de las mujeres con SOP presentan elevaciones leves de la prolactina debido al incremento de andrógenos, aunque esta aseveración es motivo de controversia. La paciente se estudia por sospecha de SOP, mediante ultrasonografía se demostró que no se encontraba ninguna alteración a nivel ovárico.⁽¹⁶⁾

Se sugiere la medición de macroprolactina en pacientes con hiperprolactinemia asintomática, ya que esta puede encontrarse hasta en 40% de los pacientes con hiperprolactinemia y la mayoría de los ensayos no diferencian entre PRL monomérica y macroprolactina.^(17,18)

La forma monomérica de la PRL tiene un peso molecular de 23 kDa y representa el 65-85% de la PRL circulante. Existen otras formas circulantes, como la big prolactin de 40-60 kDa y la big-big prolactin (macroprolactina) de más de 150 kDa, las cuales representan menos del 20% de la PRL circulante. El 90% de la macroprolactina está constituido por prolactina unida a IgG.^(19,20)

En el 3.68% de la población general y entre el 10 y el 26% de la población con hiperprolactinemia, la macroprolactina es la forma dominante. Esta forma de PRL no tiene actividad biológica, sin embargo posee una vida media prolongada en la circulación debido a que no atraviesa la membrana glomerular. La importancia de diagnosticar la macroprolactinemia es que constituye una causa frecuente de hiperprolactinemia que no amerita tratamiento.⁽²⁰⁾

La investigación de la macroprolactinemia es sencilla, pero no está disponible en la mayoría de los laboratorios de rutina. El método diagnóstico más utilizado es el tratamiento del suero con Polietilenglicol (PEG), para precipitar la PRL unida a inmunoglobulinas, seguido de la medición de PRL en el suero supernadante.⁽²¹⁾

No se pudo realizar a la paciente una valoración mediante esta técnica ya que no se encuentra disponible en los laboratorios del país y la cual consiste en que; si el porcentaje de la PRL

recuperado en el suero tratado con PEG es menor al 60% con respecto al suero no tratado, se establece el diagnóstico de macroprolactinemia.

Si la medición de PRL en el suero precipitado está en el rango de normalidad del laboratorio, el paciente no necesita tratamiento; sin embargo, si la medición de PRL en el suero precipitado sigue estando por arriba del límite superior normal para ese laboratorio, se establece el diagnóstico de hiperprolactinemia con macroprolactinemia y estos pacientes pueden ser candidatos a intervención terapéutica.⁽²⁰⁻²²⁾

Los estudios de neuroimagen deben realizarse ante cualquier grado de hiperprolactinemia no explicada, con la finalidad de descartar la presencia de una lesión ocupante de espacio en la región hipotálamo-hipofisaria.⁽¹⁷⁾ La RM con gadolinio con énfasis de área selar proporciona los detalles anatómicos más precisos, permite medir el tamaño del tumor y su relación con el quiasma óptico y los senos cavernosos, por lo que actualmente es la prueba de imagen de elección.⁽¹⁷⁾

Cuando no se encuentra ninguna causa de elevación de la prolactina, la hiperprolactinemia se define como idiopática. Generalmente son adenomas hipofisarios pequeños, no visibles en las pruebas de imagen y que generan elevaciones hormonales leves.^(17,22)

Durante el seguimiento se le realizó a la paciente una RM de cerebro con énfasis en silla turca, su resultado fue normal sin hallazgos de microadenoma.

Conclusión

El abordaje de hiperprolactinemia debe hacerse de manera ordenada e integral, secuencial y detallada con el fin de descartar previo al tratamiento, situaciones que secundariamente elevan los valores de prolactina. En Honduras no existen publicaciones documentadas respecto a casos de hiperprolactinemia idiopática; por lo tanto, resulta importante registrar los casos de dicha patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2015;44:71-8.
2. Cipriani S, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: A comparative study. *J Sex Med*. 2015;12(4):956-65.
3. Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med*. 2014;11(1):240-53.
4. Kars M, Souverein PC, Herings RMC, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, et al. Estimated age and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(8): 2729-34.
5. Lee DY, Oh YK, Yoon BK. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problem. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):213.e1-5
6. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg LD, Montori VM, Schlevhite JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-288.
7. Berek JS. *Ginecología de Novak*. 14ª ed. Madrid: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;1141-54.
8. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol*. 2014;117(3):421-8.

9. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, Tri-fanescu R, Ansorge O, Meston N, Turner HE, Wass JA. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(4):524–529.
10. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(1):9-17.
11. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary* 2008;11:141–146.
12. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci*. 2003;92(3):171–177.
13. Brue T, Delemer B. Diagnosis and management of hy-Society of endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(1):58-64.8.
14. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169(6):575-81.
15. Xu X, Shi Y, Cui Y, Ma J, Che L, Chen ZJ. Endocrine and metabolic characteristics of polycyst ovary síndrome in chinese women with different phenotypes. *Clin Endocrinol (oxf)*. 2012;76(3): 425-30.
16. Casanueva FF, Molitch EM, Schlechte AJ, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guide-lines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65(2):265-273.
17. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A, et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(7):552–557.
18. Amadori P, Dilberis C, Marcolla A, Pinamonti M, Menapace P, Dal Bosco F. Macroprolactinemia: pre-dictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. *J Endocrinol Inves.t* 2003;26(2):148–156.
19. Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, Giustina A. Inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5): 639-50.
20. Hattori N, Adachi T, Ishihara T, Shimatsu A. The natural history of macroprolactinaemia. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):625-629.
21. Wallace IR, Satti N, Courtney CH, Leslie H, Bell PM, Hunter SJ, et al. Ten-year clinical follow-up of a cohort of 51 patients with macroprolactinemia establishes it as a benign variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3268-71.
22. Lucas T. Problemas en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias. *Endocrinol Nutr*. 2004;51(5):241-4.