

Macroprolactina como causa de hiperprolactinemia. Método de detección y caracterización clínica de la entidad en 39 pacientes

L. García Menéndez^a, A. Díez Hernández^b, C. Ciriza de los Ríos^c, M. Delgado Gómez^b, A. Orejas García^a,
A. L. Fernández Erales^d, C. González Mateo^b y M. Fernández Fernández^b

^aServicio de Análisis Clínicos. ^bSección de Endocrinología y Nutrición. ^cSección de Gastroenterología. Hospital del Bierzo. León.
^dSubdirección de Servicios Centrales. Hospital de León.

La presencia de macroprolactina sérica es un hecho relativamente frecuente que puede conducir a exploraciones costosas y tratamientos ineficaces. La precipitación con polietilenglicol permite su detección de forma rápida, fiable y barata. El objetivo del presente trabajo ha sido valorar la incidencia de macroprolactina en pacientes con hiperprolactinemia mediante su identificación con polietilenglicol, así como los hallazgos clínicos, radiológicos y respuesta al tratamiento en dichos pacientes. Para ello se revisó exhaustivamente la historia clínica de todos los casos en que se detectó macroprolactinemia, algunos de ellos con varios años de seguimiento previo.

De los 1.505 pacientes en los que se determinó prolactina, 195 (13 %) presentaron valores mayores de 40 µg/l. En 39 (20 %) de ellos se detectó la presencia de macroprolactina. Tras observar la evolución de los mismos, espontánea o bajo tratamiento con agonistas dopaminérgicos, no se encontró una relación clara de causalidad entre la presencia de macroprolactina y las manifestaciones clínicas, excepto en un caso de galactorrea. En 27 casos se practicó resonancia magnética nuclear (RMN), en 4 de ellos se apreció imagen compatible con pequeño microadenoma o microquiste y en ninguno macroadenoma. Concluimos que la macroprolactinemia es una entidad relativamente frecuente y de fácil detección mediante precipitación con polietilenglicol. Presenta una escasa relación con los hallazgos clínicos y se deben buscar siempre otras posibles causas de los mismos. Se trata de una situación aparentemente benigna y su identificación puede evitar exploraciones y tratamientos innecesarios.

PALABRAS CLAVE: macroprolactina, polietilenglicol, hiperprolactinemia.

García Menéndez L, Díez Hernández A, Ciriza de los Ríos C, Delgado Gómez M, Orejas García A, Fernández Erales AL, González Mateo C, Fernández Fernández M. Macroprolactina como causa de hiperprolactinemia. Método de detección y caracterización clínica de la entidad en 39 pacientes. *Rev Clin Esp* 2003; 203(10):459-64.

Macroprolactin as etiology of hyperprolactinemia. Method for detection and clinical characterization of the entity in 39 patients

The presence of serum macroprolactin is a relatively frequent situation that can lead to expensive explorations and ineffective treatments. The precipitation with polyethylene glycols permits its detection rapidly, trustworthily, and inexpensively. The objective of the present work has been to assess the incidence of macroprolactin in patients with hyperprolactinemia through its identification with polyethylene glycols, as well as the clinical and radiological findings, and the response in these patients to the treatment. For it the clinical history of all the cases in which there was detected macroprolactinemia, some of them with several years of previous follow-up, was reviewed exhaustively.

Of the 1505 patients in which prolactin level was determined, 195 (13 %) showed values higher than 40 µg/l. In 39 (20 %) of them the presence of macroprolactin was detected. After observing the evolution of these patients, spontaneously or under treatment with dopaminergic agonists, a clear relationship of causality between the presence of macroprolactin and the clinical manifestations was not found, except in a case of galactorrhea. In 27 cases nuclear magnetic resonance was done; in 4 of them a picture was observed compatible with small microadenoma or microcyst and in no patient a macroadenoma was detected.

We conclude that the macroprolactinemia is a relatively frequent and easily detected entity through precipitation with polyethylene glycols. It has a limited relation with the clinical findings and there should always be sought other possible causes of this situation. It is an apparently benign situation and its identification can avoid unnecessary explorations and treatments.

KEY WORDS: macroprolactin, polyethylene glycols, hyperprolactinemia.

Introducción

La prolactina (PRL) sérica humana presenta una heterogeneidad molecular que puede ser identificada por cromatografía de filtración en gel y cuya forma predominante en la población general es un monó-

Correspondencia: L. García Menéndez.
C./ Monasterio de Carracedo, 2, 6.º B.
24400 Ponferrada (León).
Correo electrónico: lgarcia@hbrz.sacyles

Apartado para su publicación el 9 de mayo de 2002.

mero de 23 kDa. Las otras formas circulantes incluyen una PRL de peso molecular 50 kDa y una de 150-170 kDa o macroprolactina^{1,2}. Aunque la estructura de la macroprolactina aún no ha sido totalmente dilucidada, las evidencias más recientes demuestran que en la mayoría de los casos se trata de un complejo formado por la propia PRL monomérica y una inmunoglobulina de tipo IgG que actúa como autoanticuerpo anti-PRL³⁻⁶.

La presencia de macroprolactina plasmática suele ser causa de hiperprolactinemia, fundamentalmente debido a que su aclaramiento es más lento que el de las otras formas de PRL⁷. Se estima que entre un 14% y un 26% de las hiperprolactinemias detectadas en la población general son debidas a esta variedad molecular⁸⁻¹⁰, mientras que esta prevalencia se eleva a un 41% en pacientes afectados de lupus eritematoso sistémico (LES) y sin otras causas de hiperprolactinemia¹¹. La macroprolactina, a pesar de presentar una completa actividad biológica *in vitro*, no ejerce dicha actividad *in vivo* debido fundamentalmente a su incapacidad para atravesar la pared capilar y alcanzar los receptores de PRL^{12,13}. Debido a ello, los pacientes con hiperprolactinemia asociada a la presencia de macroprolactina no suelen presentar las manifestaciones clínicas típicas del incremento plasmático de PRL como galactorrea, esterilidad o alteraciones del ciclo menstrual, y esta entidad parece tener un carácter benigno¹⁴.

La presencia de macroprolactina debe ser siempre considerada ante un hallazgo de hiperprolactinemia, y su identificación reviste gran importancia en orden a evitar exploraciones costosas e innecesarias y tratamientos inadecuados.

El nivel de PRL plasmática obtenido en las muestras de pacientes con macroprolactina, aunque generalmente elevado, es altamente dependiente del inmunoensayo utilizado para su cuantificación. Dichos ensayos han sido clasificados en tres clases según su reactividad con la macroprolactina y la consecuente emisión de resultados: métodos de alta, media y baja reactividad. Algunos de estos métodos han sido ampliamente evaluados y comparados y tras ello se ha enfatizado la necesidad de uniformizar y minimizar la reactividad con la macroprolactina, pero este problema no ha sido resuelto hasta el momento¹⁵⁻¹⁸.

Para la identificación bioquímica de la macroprolactina clásicamente se ha utilizado cromatografía de filtración en gel, que es una técnica cara y laboriosa y, por tanto, no se encuentra al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos. Recientemente se ha introducido y validado para algunos inmunoensayos la utilización de polietilenglicol (PEG) para la precipitación y consecuente identificación de macroprolactina en muestras sanguíneas; esta prueba es relativamente rápida y poco costosa y puede ser utilizada rutinariamente como prueba de *screening* para la detección de macroprolactinemia^{10,14,19-21}. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento solamente se ha publicado un trabajo extenso sobre detección de macroprolactina mediante precipitación con PEG¹⁴ consistiendo el resto de publicaciones en casos clínicos o estudios con escaso número de pacientes^{10,20,22-26}.

El objetivo del presente trabajo ha sido el estudio de una amplia serie de pacientes en los que se detectó la presencia de macroprolactinemia mediante la prueba de precipitación con PEG. Se evaluaron las características clínicas, hallazgos en pruebas de imagen, tratamientos previos y otros aspectos relevantes de los pacientes en los que se detectó la presencia de macroprolactina. Para la cuantificación de PRL sérica se ha utilizado un inmunoensayo de alta reactividad ampliamente difundido en los laboratorios clínicos y diferente del utilizado en el estudio previo sobre un número importante de pacientes¹⁴. Parte de las muestras fueron, además, analizadas con un inmunoensayo de baja reactividad para PRL.

Material y métodos

Pacientes

Durante un período de 10 meses, desde septiembre de 2000 hasta julio de 2001, se recibieron en nuestro laboratorio muestras de 1.505 pacientes con la solicitud de determinación de PRL sérica. En las muestras que presentaron PRL > 40 µg/l, se ensayó la prueba de precipitación con PEG; se escogió este punto de corte para garantizar totalmente que valores superiores al mismo se encontraban por encima del rango de referencia de la población estudiada. En 39 pacientes se identificó la presencia de macroprolactina. Se revisó exhaustivamente la historia clínica de todos ellos, algunos de los cuales presentaban varios años de seguimiento previo y se valoraron los hallazgos clínicos y analíticos (historia menstrual y de fertilidad, presencia de galactorrea, ingesta de fármacos, patología hepática o renal, niveles de T4L y TSH, alteraciones visuales, cefalea), así como los resultados de las pruebas de imagen hipofisaria, el tratamiento instaurado y la evolución.

Determinación de prolactina

Se usó un ensayo electroquimioluminiscente (Prolactina Elecsys 2010. Roche Diagnostics GmbH. Mannheim. Germany); el rango de referencia del ensayo es < 24,1 µg/l en mujeres y < 18,4 µg/l en hombres; el coeficiente de variación (CV) intraensayo medio obtenido con tres muestras de diferentes concentraciones de PRL fue de 2,9% y el interensayo de 4,0%; el intervalo de medición del ensayo es de 0,470-470 µg/l. Las muestras de 18 pacientes fueron también analizadas con el ensayo quimioluminiscente Prolactina Advia Centaur (Bayer Diagnostics. Tarrytown. EE.UU.); su rango de referencia es < 29,2 µg/l en mujeres y < 17,1 µg/l en hombres y los CV intra e interensayo fueron, respectivamente, de 2,7% y 3,2%.

Precipitación con polietilenglicol

Para la precipitación se usó el método descrito por Fahie-Wilson et al¹⁰. Se mezclaron 200 µl de suero de los pacientes con igual volumen de PEG de masa molecular 6.000 kDa a una concentración de 250 g/l. Después de su agitación, la mezcla fue centrifugada a 1.500 g durante 30 minutos. La PRL se midió en el sobrenadante y los resultados, después de corregidos para la dilución, fueron comparados con los obtenidos en el suero original y expresados como porcentaje de recuperación de PRL. El CV de la prueba de precipitación con PEG, obtenida tras su realización 20 veces en una muestra con una concentración de PRL de 68 µg/l

y una recuperación media del 14%, fue de 6,3%. Recuperaciones de PRL menores del 50% se consideraron indicativas de la presencia de macroprolactina^{18,21}.

Resultados

De los 1.505 pacientes en que se determinó PRL, 195 (13%) presentaron una PRL sérica > 40 µg/l, y en todos ellos se practicó la prueba de precipitación con PEG. En 39 (20%) pacientes la recuperación de PRL fue inferior al 50% y, por tanto, fueron considerados portadores de macroprolactina. De ellos, dos eran varones y 37 mujeres. El rango de edad fue de 9 a 62 años, con una media de 33,6 años. El rango de PRL sérica en esos pacientes fue de 41,7 a 431 µg/l y su distribución puede observarse en la figura 1. El porcentaje de recuperación tras la precipitación con PEG osciló entre el 2,5% y el 49% (fig. 2). Los resultados obtenidos en las 18 muestras analizadas con el método de baja reactividad para PRL presentaron un descenso medio de un 78,5% respecto a los obtenidos con el ensayo rutinario (fig. 3).

Las razones para la petición inicial de los niveles de PRL sérica pueden observarse en la tabla 1. La valoración clínica y de otras pruebas diagnósticas se presenta a continuación.

Historia menstrual

De las 37 mujeres estudiadas, 26 presentaron una historia menstrual normal. Nueve pacientes (24%) presentaron oligomenorrea, que a su vez fue el motivo de la primera solicitud de PRL sérica en todos estos casos. De ellas, dos fueron diagnosticadas de probable síndrome de ovario poliquístico (SOP) y una fue encuadrada dentro del síndrome perimenopáusico. En una de las pacientes se consideró inicialmente que la oligomenorrea era consecuencia de la hiperprolactinemia obtenida en una primera determinación sin la realización de la prueba de PEG, a la cual se añadía el hallazgo en tomografía axial computarizada (TAC) de un probable microadenoma de 2,2 mm de diámetro, si bien éste no se confirmó mediante resonancia magnética nuclear (RMN); por todo ello se indicó tratamiento con cabergolina que se suspen-

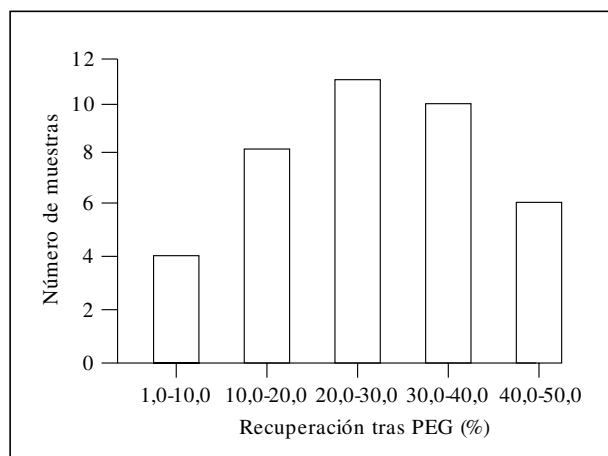


Fig. 2. Distribución de los porcentajes de recuperación de prolactina (PRL) tras la precipitación con polietilenglicol (PEG) en los 39 pacientes con macroprolactinemia.

dió a los dos años dada la persistencia de la oligomenorrea y la comprobación mediante la prueba de PEG de que la hiperprolactinemia era debida a la presencia de macroprolactina. En otro de los casos también se consideró que la oligomenorrea era debida a hiperprolactinemia debido al valor elevado de PRL y al hallazgo en una RMN inicial de una imagen hipodensa de 1 mm compatible con quiste o microadenoma; se indicó tratamiento con lisurida, con el que se normalizaron las cifras de PRL, persistiendo la oligomenorrea y la imagen patológica en dos RMN realizadas 2 y 4 años tras la inicial; dada la falta de respuesta clínica y la estabilidad en las pruebas de imagen se suspendió la lisurida; posteriormente, y bajo tratamiento con contraceptivos orales prescritos por Ginecología, se observó de nuevo una elevación de las cifras de PRL; tras todo ello se realizó la prueba de PEG y se encontró la macroprolactina como causa de la hiperprolactinemia y se asumió que la oligomenorrea no era debida a la hiperprolactinemia. En las restantes pacientes⁴ no se encontró ninguna otra causa aparente de oligomenorrea (no se observaron alteraciones en pruebas de imagen, etc.) y, por

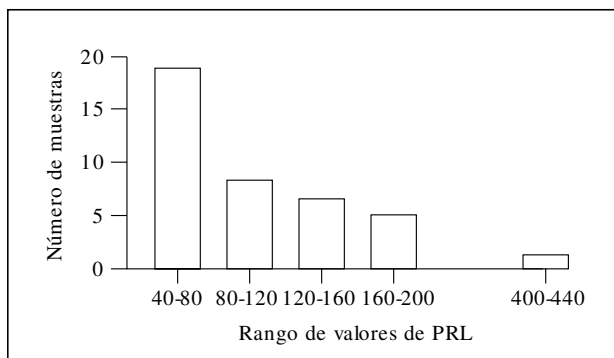


Fig. 1. Distribución de los valores de prolactina en los 39 pacientes con macroprolactinemia. Los valores de PRL se expresan en µg/l.

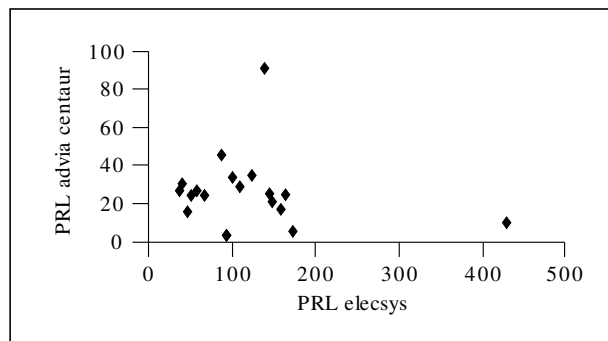


Fig. 3. Comparación de los resultados (n=18) obtenidos en la determinación de prolactina (PRL) por el ensayo de alta reactividad utilizado en nuestro trabajo (Elecsys, Roche) frente a los de un ensayo de baja reactividad (Advia Centaur, Bayer). En ambos casos los valores de PRL se expresan en µg/l.

TABLA 1
Motivo para la petición inicial de prolactina en los 39 pacientes con macroprolactinemia

Motivo	Número
Oligomenorrea	9
Galactorrea aislada	5
Infertilidad	4
Síntomas menopáusicos	3
Obesidad + hirsutismo	3
Cefalea	2
Amenorrea aislada	1
Amenorrea primaria + galactorrea	1
Otros	11

tanto, no se instauró ningún tratamiento y se decidió conducta expectante.

Dos de las 37 pacientes (5,4%) presentaron amenorrea. Una de ellas presentaba amenorrea primaria y galactorrea exploratoria y fue inicialmente tratada con cabergolina, con la cual inició la primera regla y mantuvo reglas regulares en lo sucesivo, incluso tras un período de suspensión de la cabergolina; la imagen de RMN fue totalmente normal y se estudiaron otras causas de amenorrea, siendo el único dato destacable la existencia de una delgadez constitucional con un índice de masa corporal (IMC) de 18,4 kg/m²; esta paciente presentó unas recuperaciones de PRL tras PEG, repetidas en tres ocasiones, de 48%, 43% y 41% y se situó, por tanto, en una zona limítrofe entre la presencia de macroprolactina y la de una hiperprolactinemia funcional; en la actualidad continúa en tratamiento con cabergolina y mantiene ciclos regulares, persistiendo una discreta galactorrea bilateral y la hiperprolactinemia. La otra paciente presentó una amenorrea secundaria y fue diagnosticada de probable síndrome de ovario poliquístico, reapareciendo menstruaciones espontáneas sin tratamiento farmacológico.

De las 37 mujeres estudiadas, 12 tenían fertilidad probada y de las 25 restantes en 21 no se valoró fertilidad dada la ausencia de deseo de embarazo. En las 4 restantes (10,8%) la infertilidad fue el motivo para la primera solicitud de niveles de PRL sérica. En dos de ellas, tras la obtención de una imagen normal en RMN y la comprobación de la presencia de macroprolactina, se decidió conducta expectante. En otra de las pacientes, en la cual no se conocía la presencia de macroprolactinemia, se pautó inicialmente tratamiento con bromocriptina y posteriormente con cabergolina, normalizándose las cifras de PRL con ambos tratamientos, pero sin ninguna influencia sobre la fertilidad; esta paciente presentó RMN normal y son de destacar sus elevados valores iniciales de PRL (431 µg/l). En la paciente restante, tras un mes de tratamiento con bromocriptina, se consiguió una gestación seguida de aborto; un año más tarde y sin tratamiento con bromocriptina consiguió una nueva gestación, con parto normal y lactancia natural sin galactorrea posterior.

Cinco pacientes (13,5%) presentaron galactorrea aislada y una paciente, ya descrita previamente, galac-

torrea y amenorrea primaria. En una de las pacientes con galactorrea aislada, ésta se presentó tras un tratamiento prolongado con estrógenos/ gestágenos; tras tratamiento con cabergolina desapareció la galactorrea y se normalizaron las cifras de PRL; sin embargo, tras suspensión de la cabergolina recurrió la hiperprolactinemia, pero no la galactorrea; la imagen en RMN fue normal. En otra paciente el tratamiento con cabergolina consiguió suprimir una galactorrea de más de dos años de evolución y normalizar las cifras de PRL que inicialmente fueron de 75 µg/l; tras suspensión de la cabergolina se reinstauró la galactorrea y se volvieron a elevar las cifras de PRL a 79 µg/l; la RMN fue normal. En otra paciente, con galactorrea de 11 años de evolución y RMN normal, los tratamientos, tanto con lisurida como con bromocriptina, no consiguieron corregir la galactorrea ni las cifras de PRL. Las dos pacientes restantes presentaron RMN normal y otras posibles causas de galactorrea (cirugía torácica previa en un caso y tratamiento con ranitidina en el otro), por lo que no se instauró tratamiento.

De los dos pacientes varones uno acudió a consulta por disfunción eréctil, que tras diversos estudios se atribuyó a un origen psicógeno; en el otro, tal como se comentará más adelante, la hiperprolactinemia fue un hallazgo casual en el contexto de un estudio endocrinológico más amplio.

Función tiroidea

TSH y T₄L fueron normales en todos los pacientes excepto en un varón que presentó valores marginales de T₄L (0,8 ng/dl) y ligeramente elevados de TSH (7,1 µUI/ml) en el contexto de una enfermedad aguda (tuberculosis pulmonar); los valores elevados de PRL persistieron tras finalizar el tratamiento de la tuberculosis y cuando ya los valores de hormonas tiroideas y TSH eran normales.

Medicación

Cinco pacientes recibían contraceptivos orales y una paciente, tal como ya ha sido comentado, se encontraba bajo tratamiento con ranitidina.

Campos visuales

Todos los pacientes presentaron normalidad de campos visuales examinados por confrontación.

Función hepática y renal

Todos los pacientes presentaban normalidad en el funcionalismo de ambos órganos.

Pruebas de imagen

A 29 pacientes se les realizó RMN de la fosa pituitaria al menos en una ocasión. A 9 de ellos se les había realizado TAC previamente, detectándose en 4 ca-

tos imágenes compatibles con microadenomas; en todos estos casos la RMN fue normal. Respecto a los 20 casos en los que únicamente se realizó RMN, 4 presentaron imágenes anormales; uno de ellos presentó una imagen de microadenoma de 3 mm, otro ofreció una imagen dudosa de microadenoma y los dos restantes imágenes compatibles con microadenoma o microquiste. El resto de los pacientes ofrecieron una imagen completamente normal. No se detectó ningún macroadenoma.

Discusión

La presencia de macroprolactina sérica es un hallazgo relativamente frecuente en la población general. Leslie¹⁴ encuentra un 26% de macroprolactinemias en su serie de 1.225 pacientes con PRL > 700 mU/l (aproximadamente 33 µg/l) y Fahie-Wilson¹⁰ un 25% en una serie de 69 pacientes con el mismo punto de corte, mientras que Bjoro⁹ describe una prevalencia similar en una serie de 605 pacientes con PRL > 1.000 mU/l (aproximadamente 47 µg/l). En nuestro estudio hemos encontrado un 20% de macroprolactinemias en 195 pacientes con cifras de PRL > 40 µg/l y en ausencia de LES o procesos relacionados, porcentaje que es similar al hallado por el resto de autores y que confirma una vez más la elevada prevalencia de esta entidad.

La precipitación con PEG ha demostrado ser una prueba sensible y reproducible para la detección de macroprolactinemia cuando se usa el ensayo Elecsys de Roche para la cuantificación de PRL^{18,21}; también ha sido usada y validada para otros inmunoensayos^{14,19,20}, si bien existen varios en el mercado para los cuales aún no ha sido estudiado y algunos para los cuales el método parece presentar interferencias que invalidan su uso^{10,18}. El porcentaje de recuperación de PRL tras la precipitación con PEG elegido como punto de corte para la detección de macroprolactina se basa en la comparación con los datos obtenidos por cromatografía de filtración en gel, técnica de referencia para la identificación de macroprolactina, y varía entre 30% y 50% según los autores y el inmunoensayo empleado^{10,14,18-21}; en nuestro trabajo hemos elegido como punto de corte un 50% de recuperación ya que esta cifra ha demostrado ser la más adecuada para el inmunoensayo que hemos utilizado mediante su validación con cromatografía de filtración en gel^{18,21}; no obstante, la variabilidad inherente a la precipitación y al propio ensayo obligan a ser especialmente cautos en la clasificación de muestras con porcentajes de recuperación cercanos al punto de corte.

Los diferentes inmunoensayos comerciales reaccionan de diferente forma con la macroprolactina, pero además, según ha sido descrito en estudios previos¹⁸, la presumible heterogeneidad molecular del complejo PRL-IgG hace que la reactividad de la macroprolactina en un determinado inmunoensayo sea diferente de unas muestras a otras; nuestros resultados son coincidentes con estos datos, tanto en las diferencias observadas entre los dos métodos de distinta reactivi-

dad como en la gran variabilidad de dichas diferencias (fig. 3). Todo ello conduce a que no se pueda excluir la presencia de macroprolactina en muestras analizadas con un inmunoensayo de alta reactividad por comparación con los resultados obtenidos con uno de baja reactividad; mientras este problema no sea solucionado por parte de los fabricantes, la precipitación con PEG en los ensayos en que haya sido validado constituye la única herramienta eficaz y de uso sencillo para la detección de macroprolactina.

La repercusión patológica de la macroprolactinemia ha sido repetidamente un tema de controversia, con algunas publicaciones documentando la asociación con hallazgos clínicos²⁰ y otras sugiriendo la inocuidad de dicha forma molecular^{3,14,22,23}. La macroprolactina ha demostrado bioactividad *in vitro* en trabajos realizados en células linfoides de la línea Nb2^{7,13}, pero dicha actividad no se traduce en una actividad *in vivo* debido a la imposibilidad para atravesar la pared capilar dado su elevado peso molecular¹³. Los datos obtenidos en nuestro trabajo son concordantes con los estudios que atribuyen una escasa significación patológica a la macroprolactinemia. De las 9 pacientes que presentaban oligomenorrea, tres tenían otras posibles causas de la misma (dos de ellas síndrome de ovario poliquístico y perimenopausia la otra); en dos casos se encontraron alteraciones en las pruebas de imagen y, por tanto, se instauró tratamiento, pero aunque en una paciente se normalizaron las cifras de PRL, en ninguna de las dos se obtuvo corrección de la oligomenorrea; todo ello hizo suponer que la oligomenorrea no guardaba relación con la hiperprolactinemia y que los hallazgos de las pruebas de imagen podrían ser incidentales; en los 4 casos restantes no se consideró indicado el tratamiento dada la normalidad en las pruebas de imagen y la ausencia de otras manifestaciones clínicas, con lo cual no se llegó a establecer una relación clara de causalidad entre la hiperprolactinemia y la oligomenorrea.

De las dos pacientes con amenorrea, solamente en una se encontró una posible relación entre ésta y la hiperprolactinemia, pero es de destacar el elevado porcentaje de recuperación tras PEG observado; este hecho hace difícil la distinción entre hiperprolactinemia funcional y macroprolactinemia ya que, tal como ha sido comentado, las cifras de recuperación cercanas al 50% deben ser interpretadas con cautela.

En ninguna de las 4 pacientes con infertilidad se pudo objetivar una relación entre la misma y la hiperprolactinemia.

Solamente en una de las 5 pacientes con galactorrea se consiguió la remisión de los síntomas y de la hiperprolactinemia tras tratamiento con dopaminérgicos, constituyendo el único caso de este grupo en que se observó relación entre los hallazgos clínicos y la hiperprolactinemia.

Por tanto, solamente en un paciente (2,5%) de los 39 estudiados se apreció una probable relación entre la hiperprolactinemia debida a macroprolactina y galactorrea. De acuerdo con la opinión de Leslie et al¹⁴ consideramos que el hallazgo de una macroprolacti-

nemia no debe demorar otras investigaciones encaminadas al diagnóstico y posible tratamiento de otras causas de las manifestaciones clínicas.

En ningún caso se observaron macroadenomas en las pruebas de imagen. El hallazgo de 4 posibles microadenomas en nuestra serie (13,8%) puede carecer de relevancia, ya que proporciones similares se han encontrado en pruebas de imagen (10% en RMN y del 3,7% al 20% en TAC) realizadas sobre grupos de individuos normales²⁷. El hallazgo de microadenomas incidentales con niveles normales de PRL presenta una bajísima incidencia de endocrinopatías y la realización de exploraciones adicionales confiere un beneficio mínimo y genera una ansiedad injustificada en los pacientes²⁷. Consideramos que el hallazgo de una macroprolactinemia, que no tiene probada repercusión patológica, asociada a alteraciones mínimas en las pruebas de imagen, no parece tener mayor trascendencia que el hallazgo de microadenomas hipofisarios incidentales en la población con PRL normal. No obstante, y de nuevo de acuerdo con Leslie et al¹⁴ sería necesario una valoración prolongada de una amplia serie de pacientes para verificar su pronóstico benigno y para valorar la necesidad y el tipo de seguimiento adecuados.

Concluimos que la presencia de macroprolactina sérica es un hecho relativamente frecuente en nuestro medio y que puede detectarse de forma sencilla y fiable mediante precipitación con PEG. Dicha detección puede evitar exploraciones y tratamientos innecesarios ya que, dada la escasa relación de la macroprolactinemia con los hallazgos clínicos, su presencia tiene un carácter, en principio, benigno. Una vez comprobada la macroprolactinemia nunca deben obviarse o demorarse los estudios pertinentes para la búsqueda de, en su caso, otras posibles causas de los hallazgos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:928-35.
2. Smith CR, Norman CR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 1990;27:542-50.
3. Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(5):1226-9.
4. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin - a «new» cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 1994;130:429-32.
5. Cavaco B, Leite V, Santos MA, Arranhado E, Sobrinho LG. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2342-6.

6. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):586-90.
7. Hattori N, Inagabi C. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3107-10.
8. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Effects of anti-prolactin autoantibodies on serum prolactin measurements. *Eur J Endocrinol* 1994;130:434-7.
9. Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R, Turtur A, Kvistborg A, Sand T, Torjesen P. Frequency of hyperprolactinemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:139-47.
10. Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-8.
11. Leães A, Pascoe D, Fraga A, Blanco F. Anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia. *Lupus* 1998;7:398-403.
12. Andersen AN, Pedersen H, Djursing H, Andersen BN, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril* 1982;38:625-8.
13. Leães A, Pascoe D, Chávez KA, Blanco F. Persistence of macroprolactinemia due to antiprolactin autoantibody before, during, and after pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2619-24.
14. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Ellis PK, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2743-6.
15. Cavaco B, Prazeres S, Santos MA, Sobrinho LG, Leite V. Hyperprolactinemia due to big big prolactin is differently detected by commercially available immunoassays. *J Endocrinol Invest* 1999;22(3):203-8.
16. John R, McDowell IFW, Scanlon MF, Ellis AR. Macroprolactin reactivities in prolactin assays: an issue for clinical laboratories and equipment manufacturers. *Clin Chem* 2000;46(6):884-5.
17. Fahie Wilson MN. Detection of macroprolactin causing hyperprolactinemia in commercial assays for prolactin. *Clin Chem* 2000;46(12):2022-3.
18. Gilson G, Schmit P, Thix J, Hoffman JP, Humbel RL. Prolactin results for samples containing macroprolactin are method and sample dependent. *Clin Chem* 2001;47(2):331-3.
19. Vieira JGH, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RMB. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 1998;44(8):1758-9.
20. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999;51(1):119-26.
21. Fahie-Wilson M, Brunsden P, Surrey J, Everitt A. Macroprolactin and the Roche Elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Chem* 2000;46(12):1993-5.
22. Whittaker PG, Wilcox T, Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:863-6.
23. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:258-64.
24. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of antiprolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol* 1992;26:497-500.
25. Olukoga AO, Kane J. Antiprolactin autoantibodies and hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 1995;133:463-4.
26. Diver MJ, Ewins DL, Worth RC, Bowles S, Ahlquist JA, Fahie-Wilson MN. An unusual form of big big (macro) prolactin in a pregnant patient. *Clin Chem* 2001;47(2):346-8.
27. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Clin North Am* 2000;29:205-21.