

Macroprolactinemia en un paciente con un tumor germinal. Una entidad que tener en cuenta en pacientes con hiperprolactinemia

D. Páez López-Bravo^a, M. Majem^a, J. Rodríguez-Espinosa^b y P. Maroto^a

^aServicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^bServicio de Bioquímica Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La hiperprolactinemia puede deberse a causas fisiológicas, patológicas y farmacológicas. A pesar de exámenes clínicos, hormonales y radiológicos exhaustivos, algunos pacientes pueden presentar una concentración de prolactina (PRL) elevada sin una etiología clara. Muchos de los casos de hiperprolactinemia idiopática se deben a la presencia en suero de una PRL no funcionante de elevada masa molecular. Se describe esta entidad, conocida como macroprolactinemia, a partir de un caso clínico de un paciente afecto de un tumor germinal. A pesar de tener hiperprolactinemia, muchos pacientes se encuentran asintomáticos y no requieren tratamiento.

La macroprolactinemia debe sospecharse para evitar exploraciones y tratamientos innecesarios.

Palabras clave: autoanticuerpo, hiperprolactinemia, macroprolactina.

Hyperprolactinemia may be due to physiological, pathological and pharmacological causes. Despite exhaustive clinical, hormonal and radiological examinations, some patients may have a high concentration of prolactin with no clear etiology. Many cases of idiopathic hyperprolactinemia are due to the presence of a non-functioning serum prolactin of high molecular weight. We describe this condition, known as macroprolactinemia, using a case of a patient with a germinal tumor. Because most patients with macroprolactinemia are symptom-free despite hyperprolactinemia and drug therapy would not be indicated, macroprolactinemia should be suspected to avoid unnecessary examinations and treatments.

Key words: autoantibody, hyperprolactinemia, macroprolactin.

INTRODUCCIÓN

La secreción elevada de prolactina (PRL) por las células lactotróficas puede deberse a causas tanto fisiológicas como patológicas y farmacológicas. La hiperprolactinemia fisiológica ocurre en la gestación y la lactancia, mientras que adenomas lactotróficos, tumores hipotalámicos o pituitarios, fármacos antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂ o el hipotiroidismo pueden producir hiperprolactinemia patológica. En el varón, las alteraciones de la secreción de prolactina son poco frecuentes y suelen deberse a un tumor hipofisiario.

A pesar de exámenes clínicos, hormonales y radiológicos exhaustivos, algunos pacientes pueden presentar una concentración de prolactina elevada sin una etiología cla-

ra¹, situación que a menudo se denomina hiperprolactinemia idiopática. Muchos de estos pacientes son sometidos a pruebas radiológicas, tratamientos con agonistas dopaminérgicos e incluso intervenciones quirúrgicas; sin embargo, se ha visto que muchos de los casos de hiperprolactinemias idiopáticas se deben a una entidad conocida como macroprolactinemia^{2,3}, que se caracteriza por ser la consecuencia de que en suero hay prolactina no funcionante. Estudios recientes sobre la macroprolactina, variedad molecular de prolactina de elevada masa molecular (150-170 kDa), indican que se trata de un complejo antígeno-anticuerpo formado por la hormona y una inmunoglobulina de clase IgG^{4,5}. Esta especie molecular suele reaccionar en la mayoría de los inmunoanálisis de prolactina y producir concentraciones elevadas de la hormona (macroprolactinemia), posiblemente debido a su larga semivida en plasma^{6,7}.

La mayoría de las personas con hiperprolactinemia a expensas de macroprolactina no presentan los síntomas clínicos característicos del exceso de PRL, lo cual se ha

Correspondencia: D. Páez López-Bravo.
Servicio de Oncología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167.08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: dpaez@santpau.es

Recibido el 6-11-2007; aceptado para su publicación el 23-04-2008.

atribuido tanto a una baja bioactividad⁸ como a una menor biodisponibilidad⁹ de esta forma molecular.

La prevalencia estimada de macroprolactinemia en pacientes hiperprolactinémicos varía entre un 9 y un 26%, según los estudios, y datos recientes indican que se trata de una anomalía cuya identificación sería de gran importancia para evitar exploraciones y tratamientos innecesarios¹⁰.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 46 años con antecedentes de neumotórax espontáneo a los 15 años, orquitis izquierda en la juventud y enolismo moderado hasta los 42 años. En analítica de control realizada en julio de 2006, se detectó positividad para VHC; el paciente no refería antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral.

Coincidiendo con la detección del VHC, el paciente presentaba un cuadro de ginecomastia y mastodinia bilateral sin galactorrea, disfunción eréctil o disminución de la libido. Se descartó un origen farmacológico o una disfunción tiroidea como causa del cuadro y se detectó de manera casual una prolactinemia de 1.524 mUI/l, por lo que se realizó una mamografía bilateral, que mostró tejido glandular normal; estaba pendiente de resonancia magnética (RM) cerebral. No se solicitaron determinaciones de estradiol, testosterona, LH ni β HCG.

En febrero de 2007 acudió a Urgencias por disnea progresiva hasta hacerse de pequeños esfuerzos, acompañada de tos seca de 2 meses de evolución, sin síndrome febril asociado. Se realizó una radiografía de tórax, que mostró una imagen de "suelta de globos" compatible con metástasis pulmonares bilaterales.

A la exploración física destacaban adenopatías inguinales bilaterales de 1 cm y una pequeña induración testicular derecha. Se solicitó β HCG en orina, que resultó de 4.400 UI/l. Ante la sospecha de neoplasia germinal, el paciente fue ingresado en oncología para completar estudio y valorar tratamiento. Se realizaron las siguientes pruebas:

- Analítica con marcadores tumorales: lactatodeshidrogenasa, 550 UI/l (240-480); β HCG, 6.178 UI/l (< 5); alfa-fetoproteína, 2,9 (< 9 kU/l).

- Tomografía computarizada (TC) toracoabdominal: diseminación metastásica pulmonar bilateral múltiple, algunas metástasis con nivel hidroaéreo compatibles con abscesificación, derrame pleural izquierdo asociado, adenopatías mediastínicas que condicionan vena cava superior de paso filiforme y adenopatías retroperitoneales.

- TC y RM cerebral: examen dentro de la normalidad.

- Ecografía testicular: quiste en epidídimo.

Se orientó el caso como tumor germinal, de estirpe no seminomatosa (posible coriocarcinoma por la forma de presentación), y se inició quimioterapia según esquema TIP (paclitaxel 175 mg/m² día 1; ifosfamida 1.200 mg/m² días 2-5, y cisplatino 20 mg/m² días 2-6), con buena tolerancia.

Una nueva determinación de PRL en nuestro hospital confirmó la hiperprolactinemia (1.473 mUI/l)^{10,11}. Sin

embargo, la precipitación de las inmunoglobulinas del suero del paciente con polietilenglicol 6000 (250 g/l) demostró que la mayor parte de la PRL medida (80%) correspondía a macroprolactina, estimada a partir de la concentración de PRL total y monomérica: $(\text{PRL total} [1.473 \text{ mUI/l}] - \text{PRL monomérica} [294 \text{ mUI/l}]) / \text{PRL total} (1.473 \text{ mUI/l}) \times 100$.

Hasta la fecha el paciente ha realizado dos ciclos de quimioterapia, con mejoría clínica significativa, desaparición de la disnea y descenso de la cifra de β HCG (última determinación, 337 UI/l).

DISCUSIÓN

En el caso que nos ocupa, se utilizó la ginecomastia sin galactorrea como síntoma guía para la detección de la hiperprolactinemia, si bien son los trastornos en la menstruación, la galactorrea o la infertilidad los principales síntomas asociados al exceso de PRL en sangre¹². En el varón se manifiesta en general como hipogonadismo asociado a disfunción eréctil y disminución de la libido^{13,14}. Solicitar de forma poco ortodoxa la determinación de PRL en sangre y la coincidencia de que el paciente era un portador de macroprolactina produjeron confusión, retraso en el diagnóstico y realización de pruebas innecesarias. Se puede considerar que la presencia de un tumor germinal secretor de β HCG, que al estimular la actividad de la aromatasa testicular produce estrógenos a partir de la testosterona, en nuestro caso es la causa de la ginecomastia y no la elevada concentración de PRL en sangre.

Por lo tanto, debería realizarse la detección de macroprolactina en todas las muestras de suero con hiperprolactinemia antes de iniciar estudios dirigidos a la búsqueda de adenomas hipofisarios. Se puede considerar que la causa de una hiperprolactinemia en los pacientes con una prueba PEG positiva y ausencia de síntomas se deba a una macroprolactinemia. De esta forma se evitaría la repetición de detecciones hormonales, pruebas de imagen y tratamientos innecesarios. La determinación de macroprolactina debería estar disponible en centros especializados y ser tenida en cuenta por los médicos en general en todo paciente con hiperprolactinemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sluuijmer AV, Lappohn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 1992;58:72-7.
2. 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.
3. Jackson RD, Wortsman J, Malrkey WB. Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. *Am J Med*. 1985;78:346-50.
4. 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.
5. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin – a "new" cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*. 1994;130:429-32.
6. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci*. 2003;92:171-7.

7. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin auto antibody. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:438-45.
8. 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.
9. Larrea F, Villanueva C, Cravioto MC, Escorza A, Real O. Further evidence that big, big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinaemia and normal ovarian function. *Fertil Steril.* 1985;44:25-30.
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. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol.* 1999;51:119-26.
12. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:581-8.
13. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, Van Vliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med.* 1978;299:847-52.
14. Spark RF, Wills CA, O'Reilly G, Ransil BJ, Berggland R. Hyperprolactinemia in males with and without pituitary macroadenomas. *Lancet.* 1982;2:129-32.