



# Revista Internacional de Andrología

[www.elsevier.es/andrologia](http://www.elsevier.es/andrologia)



## CASO CLÍNICO

# Hiperprolactinemia funcional idiopática en el varón. Efecto de la hiperprolactinemia en la función sexual a propósito de un caso con 29 años de seguimiento



Enzo Devoto\*, Marcia Madariaga y Lucía Aravena

Sección Endocrinología, Servicio de Medicina, Hospital San Borja, Arriarán, Santiago de Chile, Chile

Recibido el 2 de febrero de 2014; aceptado el 1 de abril de 2014

Disponible en Internet el 25 de junio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Hiperprolactinemia  
idiopática en varón;  
Hipogonadismo  
hipogonadotropo;  
Disfunción sexual

**Resumen** La hiperprolactinemia tumoral o no tumoral determina daño gonadal y sexual. Presentamos el caso de un varón con hiperprolactinemia idiopática confirmada por 29 años de seguimiento con permanente imagen hipofisaria normal, excluyendo otras enfermedades. La disfunción sexual se inició con deseo sexual hipoactivo, posteriormente disfunción eréctil central, manteniéndose la erección reflexogénica, que se perdió después de hiperprolactinemia prolongada. Bromocriptina normalizó la hiperprolactinemia, persistiendo el hipogonadismo; la administración de clomifeno corrigió la hipotestosteronemia y la disfunción sexual, situación mantenida al suspender dicho fármaco. Se recaer al suspender bromocriptina por intolerancia. Cabergolina logra la normoprolactinemia, persistiendo la hipotestosteronemia sin respuesta a clomifeno, por lo que se indicó una terapia de reemplazo androgénico. Se suspendió cabergolina, lo que reanudó la hiperprolactinemia y la disfunción sexual, a pesar de la terapia con testosterona. Reinició cabergolina más testosterona, lográndose normoprolactinemia, normotestosteronemia y vida sexual normal. Este prolongado seguimiento de un paciente con hiperprolactinemia idiopática enfatiza el rol inhibitorio de prolactina en el deseo sexual hipoactivo y la disfunción eréctil, y el daño progresivo de la respuesta sexual y del eje hipotálamo-hipófisis testicular.

© 2014 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [edevoto@vtr.net](mailto:edevoto@vtr.net) (E. Devoto).

**KEYWORDS**

Idiopathic hyperprolactinemia in a male;  
Hypogonadotropic hypogonadism;  
Sexual dysfunction

**Functional idiopathic hyperprolactinemia in males. Effect of hyperprolactinemia in sexual functioning: Case report with 29 years of follow-up**

**Abstract** Tumoral and non-tumoral male hyperprolactinemia cause gonadal and sexual damage. We present a man with idiopathic hyperprolactinemia and hypogonadotropic hypogonadism confirmed throughout the 29 years of follow-up, with permanent normal pituitary image. Other etiologies for hyperprolactinemia were excluded. Sexual dysfunction first began with hypoactive sexual desire and later central erectile dysfunction. Reflexogenic erection was normal, but was lost after chronic hyperprolactinemia. Bromocriptine normalized hyperprolactinemia, but hypogonadotropic hypogonadism persisted. Clomiphene administration improved hypogonadotropic hypogonadism and sexual dysfunction. Bromocriptine and clomiphene were maintained for 2 years. Clomiphene withdrawal did not cause a relapse. After bromocriptine withdrawal due to intolerance, a relapse of hyperprolactinemia and sexual dysfunction occurred. Cabergoline administration normalized hyperprolactinemia, but hypogonadotropic hypogonadism persisted. Testosterone replacement therapy was indicated because of the negative clomiphene response. Cabergoline withdrawal caused hyperprolactinemia and sexual dysfunction despite testosterone therapy. Cabergoline plus testosterone produce normal prolactin, testosterone and sexual function. This case of idiopathic hyperprolactinemia emphasizes the inhibitory role of prolactin in hypoactive sexual desire, erectile dysfunction and gonadal function.

© 2014 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La secreción de prolactina (PRL) por los lactotrofos adenohipofisarios es inhibida por la dopamina y estimulada por la serotonina y la TRH. Al inhibirse la dopamina por estrógeno, opioides, GABA, etc., aumenta la secreción de PRL.

La hiperprolactinemia puede ser de causa:

1. Orgánica: tumor hipofisario secretor de PRL: macroprolactinoma (> 10 mm) y microprolactinoma (< 10 mm); tumor no prolactinoma, y otras lesiones hipotalámicas hipofisarias<sup>1</sup>.
2. Funcional o no tumoral: por fármacos, hipotiroidismo primario, insuficiencia renal crónica, hiperprolactinemia idiopática, esta última diagnóstico de exclusión de las anteriores y de la causa orgánica.

La prevalencia de hiperprolactinemia sería de 14 por 8.450 hombres<sup>2</sup>, 85% de causa tumoral, mayoritariamente macroprolactinomas, y 15% funcional<sup>3</sup>.

La hiperprolactinemia altera la pulsatilidad de la GnRH hipotalámica, causando hipogonadismo hipogonadotropo (HH): testosterona (T) baja con gonadotrofinas bajas o inadecuadamente normales.

La hiperprolactinemia funcional y el microprolactinoma producen disfunción sexual (DS), mayoritariamente deseo sexual hipoactivo (DSH), menos frecuentemente disfunción eréctil (DE), infertilidad, raramente ginecomastia y galactorrea. En el macroprolactinoma y el tumor no prolactinoma se suman síntomas neurológicos y oftalmológicos<sup>4</sup>.

La hipotestosteronemia y la inhibición por hiperprolactinemia del mecanismo central de libido y erección causan DS. En la hiperprolactinemia disminuye el balance

dopamina/serotonina, siendo la dopamina estimulante de la respuesta sexual, y la serotonina, inhibitoria<sup>5</sup>. Existirá también un efecto antierectivo de PRL a nivel peneano<sup>6</sup>.

Presentamos el seguimiento de un varón con hiperprolactinemia idiopática desde 1984 a 2013, destacando el efecto de la hiperprolactinemia en el eje hipotálamo-hipófisis testicular y en la respuesta sexual.

**Caso clínico**

Se trata de un paciente que hasta los 30 años mantiene una vida sexual normal y tiene un hijo de 3 años de edad. A los 31 años (1982) presenta espermiograma normal, infertilidad secundaria por factor tubario de su pareja, y aparece meses después DSH sin DE. En 1983 se agrega DE central, logrando erección reflexogénica por estimulación genital. Referido a psicólogo, se realiza terapia sexual sin resultados. Consulta a un endocrinólogo, diagnosticándose hiperprolactinemia: 240 ng/ml (VN: < 15) y HH: T 2.000 pg/ml (VN: > 3.500), LH 8 mU/ml (VN: 5-25). La TAC de silla turca es normal. El agonista dopaminérgico (AD) bromocriptina 2,5 mg 3 veces/día normaliza la hiperprolactinemia, persistiendo la hipotestosteronemia y la DS a los 10 meses de la normoprolactinemia. Suspende bromocriptina, recidiando la hiperprolactinemia (200 ng/ml); en esta condición recibe enantato de T 250 mg IM cada 15 días, logrando la normotestosteronemia sin mejorar la DS.

Nos es referido a los 33 años (1984), no acusando otros antecedentes mórbidos.

Examen físico: IMC 26 kg/m<sup>2</sup>, sin ginecomastia ni galactorrea. Examen genital: pene y vello pubiano normales, consistencia testicular normal y volumen de 25 ml (orquímetro de Prader, VN: 15-25 ml).

**Tabla 1** Pruebas funcionales del eje hipotálamo-hipófisis testicular realizadas en 1984

|                                                                              |             |                                 |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------|-----------|
| 1. Prueba de citrato de clomifeno: 50 mg/12 h por 10 días                    |             |                                 |           |
|                                                                              | Basal       | Posclomifeno                    |           |
| T                                                                            | 3.000 pg/ml | 3.750 pg/ml                     |           |
| FSH                                                                          | 9 mIU/ml    | 11 mIU/ml                       |           |
| LH                                                                           | 8 mIU/ml    | 12 mIU/ml                       |           |
| PRL                                                                          | 200 ng/ml   |                                 |           |
| Alza normal: T > 100% del basal, alcanzando rango normal                     |             |                                 |           |
| 2. Prueba de gonadotrofina coriónica: 5.000 U intramuscular                  |             |                                 |           |
|                                                                              | Basal       | 72 h posgonadotrofina coriónica |           |
| T                                                                            | 2.100 pg/ml | 9.300 pg/ml                     |           |
| Alza normal: T > 100% del basal, alcanzando rango normal                     |             |                                 |           |
| 3. Prueba aguda de hormona liberadora de gonadotrofinas: 100 ug intravenosos |             |                                 |           |
|                                                                              | Basal       | 30 min                          | 60 min    |
| T                                                                            | 2.000 pg/ml |                                 |           |
| LH                                                                           | 8,5 mIU/ml  | 60 mIU/ml                       | 56 mIU/ml |
| FSH                                                                          | 9 mIU/ml    | 14 mIU/ml                       | 14 mIU/ml |
| Alza normal: LH > 100%                                                       |             |                                 |           |

FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; T: testosterona total.

Laboratorio: T 2.000 y 2.600 pg/ml, LH 8,5 mIU/ml, PRL 246 y 253 ng/ml, TSH 3,0 mIU/ml, T<sub>4</sub> total 7,4 ng/dl, estradiol 40 pg/ml (VN: < 50 pg/ml). Función renal y hepática, ferritina y porcentaje de saturación de transferrina, normales. La [tabla 1](#) muestra respuesta testicular normal a gonadotrofina coriónica, alza normal de LH a la GnRH aguda y la T no aumenta con clomifeno.

Segunda TAC de silla turca normal. No acepta realizar espermograma.

Al año con bromocriptina 2,5 mg 3 veces/día, presenta normoprolactinemia, sin corregirse la hipotestosteronemia. Agregando clomifeno 50 mg/día por un mes, aumenta la T de 2.100 a 8.250 pg/ml, desapareciendo la DS. Realiza esta terapia combinada por 2 años, y los siguientes 4 recibe solo bromocriptina sin clomifeno, manteniendo PRL, T y vida sexual normales.

A los 40 años (1991) suspende bromocriptina por intolerancia digestiva, abandonando control.

Retorna a los 44 años (1995), hiperprolactinémico, hipotestosteronémico, con DSH y DE, esta vez sin respuesta al estímulo genital. La RM de silla turca, la densitometría ósea, la función tiroidea, renal y hepática, el hemograma, el antígeno prostático específico y el examen urológico fueron normales.

Al año con cabergolina (0,5-0,75 mg/sem), presenta normoprolactinemia e hipotestosteronemia, esta vez sin alza de T con clomifeno. Agregando enantato de T 250 mg IM cada 15 días se consigue la normotestosteronemia, desapareciendo la DS. Desde los 51 años usa T en gel al 1%: 5 g/día por vía transdérmica.

A los 56 años (2007) suspende cabergolina y, manteniendo el gel de T, reaparece la DS; cursa los siguientes 6 años hiperprolactinémico y normotestosteronémico.

Reevaluado a los 61 años (2012) no acusa enfermedad sistémica, ingesta de otros fármacos o drogas; IMC y actividad física normal; hemograma, antígeno prostático específico, RM de silla turca y densitometría ósea normales. Se descarta macroprolactinemia por recuperación de más del 40% de la PRL con polietilenglicol<sup>7</sup>.

A los 62 años (2013) acepta combinar cabergolina y gel de T, normalizándose la PRL y la función sexual.

La [tabla 2](#) resume cronológicamente los 29 años de seguimiento (1984-2013).

## Discusión

En el pasado se refería habitualmente al paciente con DE a Salud Mental, ya que se estimaba un 80% de causa psicogénica<sup>8</sup>; actualmente comenzamos evaluando la etiología orgánica, ya que solo un 25% es exclusivamente psicogénica<sup>9</sup>. El DSH puede ser psicogénico u orgánico por hipotestosteronemia y/o hiperprolactinemia.

La hiperprolactinemia idiopática, conjuntamente con la hipotestosteronemia del HH secundario a hiperprolactinemia, determinaron en este caso la DS de causa endocrina.

El diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática es discutido, pues las técnicas antiguas de imagen no detectaban inicialmente el microprolactinoma, modificándose posteriormente este diagnóstico al visualizar el microadenoma con técnicas más sensibles<sup>1</sup>. Los sucesivos TAC y RM realizados durante el prolongado seguimiento sin encontrar ningún microadenoma respaldan nuestro diagnóstico.

Nuestro diagnóstico de hipogonadismo concuerda con lo recomendado actualmente por la Endocrine Society<sup>10</sup>, resultando la hiperprolactinemia la única etiología demostrable.

El alza normal de LH a la GnRH aguda, de T a la gonadotrofina coriónica y la falta de respuesta a clomifeno demuestran el compromiso hipotalámico de la GnRH secundario a la hiperprolactinemia.

Durante el seguimiento, siempre que existió hiperprolactinemia ocurrió HH, descartándose permanentemente otras causas orgánicas y funcionales. Cuadros de HH funcional adquirido como H asociado al envejecimiento y HH idiopático del adulto (AHH de Crowley) exigen para su diagnóstico normoprolactinemia<sup>10,11</sup>.

La hiperprolactinemia puede deberse a macroprolactina, complejo Prl/anticuerpos IgG antiprolactina de alto

**Tabla 2** Cronología de los eventos clínicos durante 29 años de seguimiento

|                        |                                                                                                                                                                            |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1983 (32 años)         | Deseo sexual hipoactivo, disfunción eréctil central y nocturna, persistiendo erección reflexogénica. Se constata hiperprolactinemia e hipogonadismo hipogonadotrofo        |
| 1984-1986 (33-35 años) | Prolactina normal con bromocriptina, persistiendo hipotestosteronemia. Clomifeno normaliza la testosterona y se corrige la disfunción sexual                               |
| 1987-1990 (36-39 años) | Prolactina normal con bromocriptina, testosterona normal a pesar de la suspensión de clomifeno, sin disfunción sexual                                                      |
| 1991-1994 (40-43 años) | Suspende bromocriptina por intolerancia digestiva y abandona el control médico                                                                                             |
| 1995 (44 años)         | Reaparece con deseo sexual hipoactivo, ausencia de erección psicogénica, nocturna y también reflexogénica. Laboratorio: hiperprolactinemia e hipogonadismo hipogonadotrofo |
| 1996 (45 años)         | Después de un año con cabergolina, prolactina normal, hipogonadismo y disfunción sexual. Esta vez la testosterona no aumenta con clomifeno                                 |
| 1997-2006 (46-55 años) | Permanece normoprolactinémico con cabergolina. Sustituido tanto con enantato de testosterona como con gel de testosterona, mantiene función sexual normal                  |
| 2007-2012 (56-61 años) | Sin cabergolina y usando gel de testosterona: hiperprolactinemia, testosterona normal y disfunción sexual                                                                  |
| 2013 (62 años)         | Agregando cabergolina al gel de testosterona: normoprolactinemia, normotestosteronemia y función sexual normal                                                             |

Esta cronología muestra: 1) la evolución de la función gonadal y sexual al inicio del estudio, bajo agonistas dopaminérgicos y después de su suspensión, y 2) el deterioro del eje hipotálamo-hipófisis testicular y el agravamiento de la función eréctil por hiperprolactinemia crónica.

peso molecular y reducida actividad biológica, producto de un fenómeno inmunológico poshipofisario<sup>1,7</sup>. La prueba con polietilenglicol la descartó, resultado esperable por: 1) la concomitancia de hiperprolactinemia y HH, sugiriendo PRL con actividad biológica generadora de disfunción hipotálamica, y 2) normalización de PRL con AD, lo que no ocurre en la macroprolactinemia, al no ser generada por el lactotrofo, célula blanco del AD.

La hiperprolactinemia causa DSH por disminución del tono dopaminérgico o acción directa en receptores de PRL del sistema límbico y núcleos anteriores hipotálamicos<sup>5</sup>. La persistencia del DSH al normalizar la hipotestosteronemia administrando T, sin corregir la hiperprolactinemia, enfatiza el potente rol inhibitor de PRL en la libido<sup>12</sup>. La DE de la hiperprolactinemia produce alteración del mecanismo erectivo central y/o periférico. El central es gatillado por estímulos eróticos en estructuras corticolímbicohipotálamicas, secretándose dopamina que estimula las neuronas oxitocinérgicas. Oxitocina activa el centro erectivo sacro que, vía parasimpático, produce óxido nítrico cavernoso y la erección<sup>9</sup>.

En nuestro paciente inicialmente se comprometió la erección central, conservándose la reflexogénica; similar disociación ocurre en la lesión medular suprasacral<sup>9</sup>. Es probable que la hiperprolactinemia inicialmente no altere el arco reflejo genitomedular ni la relajación de la musculatura lisa cavernosa y vascular; posteriormente la hiperprolactinemia crónica por autosuspensión del AD alteró la erección reflexogénica. En animales se ha observado que la hiperprolactinemia primero compromete la erección central, y su cronicidad afecta posteriormente la reflexogénica<sup>13</sup>.

En la hiperprolactinemia idiopática los AD logran habitualmente la normoprolactinemia, así como una mejoría del HH y la DS<sup>14</sup>. En nuestro paciente, con bromocriptina y cabergolina solo conseguimos la normoprolactinemia, persistiendo el HH y la DS; administrando clomifeno con

normoprolactinemia corregimos el HH y la DS, hecho señalado posteriormente en la literatura<sup>15</sup>.

El antiestrógeno clomifeno induce en el varón sano pulsos de GnRH y alza de LH y T<sup>16</sup>, hecho inicialmente no observado con el paciente hiperprolactinémico. Al suspender la terapia prolongada con clomifeno manteniendo el AD no hubo recidiva del HH, evidenciando persistencia de la normalización de la GnRH.

Posteriormente, la hiperprolactinemia crónica por años de autosuspensión de bromocriptina determinó una pérdida de la erección reflexogénica y HH, esta vez sin respuesta a clomifeno, pese a la normoprolactinemia inducida por cabergolina. Esto evidencia daño irreversible del generador de la GnRH, justificando terapia de reemplazo androgénica.

La dosis de cabergolina semanal coincidente con la de la literatura mostró su superioridad frente a bromocriptina por su cómoda administración y la ausencia de efectos colaterales<sup>14</sup>.

Se describe un 30% de normalización de la hiperprolactinemia después de suspender el AD en la hiperprolactinemia idiopática, hecho no observado en este prolongado seguimiento<sup>1,14</sup>. La recaída de HH y DS indica en estos casos el mantenimiento del AD, y si es necesaria, la terapia androgénica.

Osteopenia y osteoporosis pueden ser secundarias a la hiperprolactinemia y/o al hipoandrogenismo<sup>1</sup>. La densitometría ósea normal del paciente durante el largo período hiperprolactinémico sin cabergolina en que se mantuvo la terapia androgénica evidencia que la T jugó un rol más relevante que la PRL a nivel óseo.

Este caso demuestra que toda consulta por DS debe ser estudiada endocrinológicamente, permitiendo diagnosticar cuadros tratables farmacológicamente, y realizar, de ser necesario, reemplazo hormonal o terapia específica ante el hallazgo de un tumor hipofisario.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Montori V, Schlechte J, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273–88.
- Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population-Mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986;25:549–54.
- Walsh JP, Pullan PT. Hyperprolactinaemia in males: A heterogeneous disorder. *Aust N Z J Med.* 1997;27:385–90.
- Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronstein M, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol.* 2006;65:265–73.
- Galdiero M, Pivonello R, Grasso LF, Cozzolino A, Colao A. Growth hormone, prolactin, and sexuality. *J Endocrinol Invest.* 2012;35:782–94.
- Aoki H, Fujioka T, Matsuzaka J, Kubo T, Nakamura K, Yasuda N. Suppression by prolactin of the electrically induced erectile response through its direct effect on the corpus cavernosum penis in the dog. *J Urol.* 1995;154 2 Pt 1:595–600.
- 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;86:2743–6.
- Condra M, Morales A, Harris C, Daicar A, Surridge D. Impotence and the MMPI: Where did we go wrong? *Int J Impot Res.* 1990;2:167–74.
- Saenz de Tejada I. Erectile dysfunction. Pathophysiology. En: Lue T, Giuliano F, Khoury S, Rosen S, editores. *Clinical Manual of Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men.* Health Publications Ltd.: Birmingham, UK; 2004. p. 22.
- Bhasin S, Cunningham G, Hayes F, Matsumoto A, Snyder P, Swerdloff R, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536–59.
- Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism-A treatable form of male infertility. *N Engl J Med.* 1997;336:410–5.
- Carter JN, Tyson JE, Tolis G, van Vliet S, Faiman C, Friesen H. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med.* 1978;299:847–52.
- Rehman J, Christ G, Alyskewycz M, Kerr E, Melman A. Experimental hyperprolactinemia in a rat model: Alteration in centrally mediated neuroerectile mechanisms. *Int J Impot Res.* 2000;12:23–32.
- Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:267–78.
- Devoto E, Aravena L. Hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico idiopático pospuberal en el varón. *Rev Int Androl.* 2008;6:89–96.
- Silicani R, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:163–9.