

Problemas en el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias

T. LUCAS

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Clínica Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

La hiperprolactinemia es un problema frecuente en la práctica clínica habitual. Se debe a causas muy numerosas, a la cabeza de las cuales figuran los fármacos. La clínica típica en las mujeres es la asociación de amenorrea, galactorrea e infertilidad, mientras que en los varones predominan los síntomas compresivos, fundamentalmente pérdida visual o déficit neurológicos. Una historia y exploración física cuidadosa, un análisis de bioquímica general, la determinación de la hormona tirotrópica y la prueba de embarazo excluyen todas las causas de hiperprolactinemia, excepto las enfermedades hipotalamohipofisarias. Las determinaciones de prolactina basal son orientativas de la causa de la hiperprolactinemia, mientras que los tests de estimulación y supresión deben abandonarse por inespecíficos. Cuando no se encuentra una causa evidente de la hiperprolactinemia, debe practicarse una resonancia magnética nuclear hipotalamohipofisaria y sólo etiquetar al paciente de hiperprolactinemia idiopática si es negativa. En el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias hay que incluir desde problemas metodológicos, como el efecto gancho o la macroprolactinemia, a microincidentaloma o macroadenoma clínicamente no funcionante con efecto tallo.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC PROBLEMS IN HYPERPROLACTINEMIA

Hyperprolactinemia is a frequent problem in daily clinical practice. There are multiple causes, chief among which are drugs. Typical clinical findings in women are the association of amenorrhea, galactorrhea and infertility while in men the most common findings are symptoms of compression, mainly visual loss or neurological deficit. Careful history taking and physical examination, general biochemical and thyroid-stimulating hormone (TSH) determinations and pregnancy test exclude all the causes of hyperprolactinemia except hypothalamus-pituitary diseases. Determination of basal prolactin levels provides a guide to the cause of hyperprolactinemia while stimulation and suppression tests should not be used because they are nonspecific. When no evident cause of hyperprolactinemia can be found, hypothalamus-pituitary magnetic resonance imaging (MRI) should be performed and the patient should be diagnosed with idiopathic hyperprolactinemia only when MRI is negative. The differential diagnosis of hyperprolactinemias should include methodological problems and the hook effect, macroprolactinemia, microincidentaloma and clinically nonfunctioning macroadenoma with stalk effect.

Key words: Hyperprolactinemia. Prolactinoma. Pituitary.

INTRODUCCIÓN

La hiperprolactinemia es un problema frecuente en la práctica clínica habitual. Sin embargo, hiperprolactinemia no es ni remotamente similar a prolactinoma. La mayor parte de las hiperprolactinemias son secundarias a la ingesta de fármacos o procesos clínicos que poco tienen que ver con el hipotálamo-hipófisis. No obstante, en la hiperprolactinemia siempre subyace un tumor hipofisario productor de prolactina o una alteración hipofisaria o hipotalámica que induce la elevación de ésta; por tanto, se requiere realizar un diagnóstico etiológico.

Palabras clave: Hiperprolactinemia. Prolactinoma. Hipófisis.

Correspondencia: Dr. T. Lucas Morante.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: tlucasm@eresmas.com

Manuscrito recibido el 29-1-2004; aceptado para su publicación el 23-2-2004.

TABLA 1. Causas de hiperprolactinemia

Fisiológica	Hipotalámica
Embarazo, lactancia	Craneofaringioma, meningioma
Estrés, sueño, ejercicio	Disgerminoma, otros tumores hipotalámicos
Neurogénica	Sarcoidosis, histiocitosis
Lesiones de la pared torácica	Irradiación, vascular
Lesiones medulares	Sección tallo
Estimulación mamaria	Enfermedades sistémicas
Hipofisaria	Insuficiencia renal, cirrosis
Prolactinoma	Hipotiroidismo, enfermedad de Addison
Acromegalia, adenoma no secretor	Síndrome de ovarios poliquísticos, epilepsia
Silla turca vacía	Fármacos
Hipofisitis linfocítica	Idiopática
Enfermedad de Cushing	Macroprolactinemia

TABLA 2. Fármacos que inducen hiperprolactinemia

Bloqueadores del receptor de la dopamina
Fenotiacinas: clorpromacina, promacina, trifluoperacina, fluperacina, butaperacina, perfenacina, trietilperacina, tioridacina, pimocide, tiotixene y molindone
Butirofenonas: haloperidol
Tioxantinas, metoclopramida
Opiáceos y antagonistas opiáceos
Heroína, metadona, apomorfina y morfina
Antidepresivos
Tricíclicos: clorimipramina, amitriptilina
Inhibidores de la recaptación de serotonina: fluoxetina
Inhibidores de la síntesis de dopamina: alfametildopa
Depletores de catecolaminas: reserpina
Agonistas colinérgicos: piridostigmina
Antihipertensivos: labetalol, reserpina, verapamilo
Bloqueadores H ₂ de la histamina: cimetidina, ranitidina
Anticonvulsivos: fenitoina
Inhibidores de la proteasa
Estrógenos, anticonceptivos, retirada de anticonceptivos

ETIOLOGÍA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

Las causas de hiperprolactinemia son muy numerosas (tabla 1). A la cabeza de todas ellas, por su frecuencia, se sitúa la hiperprolactinemia inducida por fármacos (tabla 2), de los cuales los más importantes son los neurolepticos (fenotiacinas y butirofenonas), la clorpromacina, el sulpiride y la metoclopramida. Todos ellos elevan la prolactina bloqueando los receptores de la dopamina tanto en el ámbito pituitario como hipotalámico. Los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminooxidasa, los opiáceos, la cocaína, los fármacos hipotensores (alfametildopa y bloqueadores de los canales del calcio) y los inhibidores de la proteasa son otros de los numerosos fármacos que inducen hiperprolactinemia. En general, la hiperprolactinemia inducida por fármacos es modesta, ya que raramente sobrepasa las concentraciones de 100 ng/ml. Enfermedades como la insuficiencia renal, la cirrosis hepática y el hipotiroidismo también son causa de hiperprolactinemia. Las lesiones de la pared torácica y la estimulación del pezón originan hiperprolactinemia a través de un mecanismo neurogénico. El estrés psíquico o físico es causa de hiperprolactinemia y frecuente motivo de consulta, ya

que las extracciones de prolactina no siempre se realizan en condiciones basales estrictas. Las enfermedades hipofisarias e hipotalámicas son una causa frecuente de hiperprolactinemia a través de interferencia con los mecanismos de control de la secreción de prolactina (pérdida de inhibición tónica de la prolactina por la dopamina). La hiperprolactinemia causada por este mecanismo raramente supera la cifra de 150 ng/ml. El prolactinoma (micro o macro) cursa con concentraciones de prolactina mucho más elevadas y en general proporcionales a la masa tumoral. En un 20% de las acromegalias el tumor cosegrega prolactina. La producción ectópica de ésta es sumamente rara y se ha descrito exclusivamente en un carcinoma renal, un gonadoblastoma y 2 teratomas ováricos. Finalmente, convendría hacer un comentario sobre la macroprolactinemia. La prolactina que se segrega normalmente es un polipéptido simple de 23 kD de peso molecular. Se cosegregan también en pequeña cantidad 2 moléculas de mucha mayor masa, de 50 y 150 kD. La macroprolactinemia refleja el predominio de secreción de estas grandes moléculas, particularmente la de 150 kD. Estas moléculas tienen una actividad biológica sumamente reducida y, por lo tanto, se detectan importantes hiperprolactinemias sin los síntomas clínicos asociados a estas concentraciones de prolactina (alteración de la función sexual, galactorrea, etc.). Cuando no se encuentra una causa específica de la hiperprolactinemia, hablamos de hiperprolactinemia idiopática. Ésta suele ser moderada, en general menos de 100 ng/ml, y relativamente resistente al tratamiento con agonistas dopaminérgicos. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes evidencia que un tercio alcanza la normalización, de un 10 a un 15% experimenta una elevación de las concentraciones y muy raramente se descubre con el paso del tiempo un microprolactinoma.

CLÍNICA

Clínicamente los prolactinomas son mucho más comunes en las mujeres y en el 95% de los casos en ellas se trata de microadenoma. La clínica típica en las mujeres es la asociación de amenorrea, galactorrea e infertilidad. Sin embargo, la amenorrea puede ocurrir sin galactorrea y algunas mujeres hiperprolactinémicas tienen alteraciones mínimas en la función menstrual. En los varones usualmente el motivo de consulta son síntomas compresivos, fundamentalmente pérdida visual o déficit neurológicos, aunque también pueden serlo la disminución de la libido, la impotencia, la infertilidad y la oligospermia.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERPROLACTINEMIA

La prolactina se segrega episódicamente. Por lo tanto, alguna de las determinaciones que se realizan du-

rante el día puede quedar dentro de los límites superiores a la normalidad establecidos por el laboratorio. Por este motivo, el hallazgo de concentraciones discretamente elevadas de prolactina debe confirmarse con la toma de varias muestras.

Una historia cuidadosa dirigida y una exploración física detenida, junto con la bioquímica general, los tests de función tiroidea y una prueba de embarazo, pueden excluir virtualmente todas las causas de hiperprolactinemia, excepto las enfermedades hipotalamo-hipofisarias.

Las determinaciones de prolactina basal, aunque con superposiciones, son orientativas de la causa de la hiperprolactinemia; lo habitual es que en la hiperprolactinemia no tumoral las concentraciones de prolactina sean inferiores a 100 ng/ml y los microprolactinomas se encuentren entre 100 y 300 ng/ml, mientras que cifras superiores a 400-500 ng/ml son habituales en los macroprolactinomas.

Los tests de estimulación y supresión (hormona liberadora de tirotropina, hipoglucemia insulínica, clorpromacina, L-dopa, nomifensina y domperidona), realizados desde antiguo en un intento de distinguir la hiperprolactinemia funcional (que respondería a dichas pruebas) de la tumoral (en la que los tests no inducirían cambios), dan resultados inespecíficos y se deben abandonar en el diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia.

Cuando no existe causa evidente de la hiperprolactinemia después de los anteriores estudios, debe hacerse una evaluación radiológica hipotalamohipofisaria, aun con concentraciones de prolactina sólo mínimamente elevadas. En este sentido, la mejor exploración es la resonancia magnética nuclear (RMN) basal y tras la administración de gadolinio.

Cuando no se encuentra una causa evidente de la hiperprolactinemia y la RMN hipotalamohipofisaria es negativa, se etiqueta al paciente de hiperprolactinemia idiopática.

El estudio campimétrico sólo está indicado cuando existen síntomas de compresión quiasmática o cuando en la RMN se observa que el tumor está en contacto con la vía óptica.

ALGUNOS PROBLEMAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERPROLACTINEMIA-PROLACTINOMA

1. Efecto gancho. Cuando existen concentraciones sumamente elevadas de prolactina y se determina por métodos modernos (inmunoradiométrico o de quimioluminiscencia), pueden resultar concentraciones falsamente bajas. Esto se debe a que las concentraciones altas de prolactina saturan a ambos anticuerpos. El fenómeno se evita haciendo una dilución de las muestras.

2. Macroprolactinemia. Ante unas concentraciones elevadas de prolactina sin ninguna repercusión clínica,

se debe sospechar la existencia de una macroprolactinemia. Para confirmar esta sospecha se realizará precipitación de las muestras de suero con polietilenglicol o cromatografía en gel.

3. Hiperprolactinemia leve y microincidentaloma hipofisario. Con el empleo más generalizado de la RMN se detectan con relativa frecuencia imágenes hipointensas (adenomas pequeños no secretantes, quistes o infartos) que son indistinguibles de un microprolactinoma; si en esta situación existe una hiperprolactinemia leve, por ejemplo inducida por medicación, se corre el riesgo de interpretar la imagen como un microprolactinoma. El diagnóstico diferencial es difícil y sólo el control evolutivo puede aclararlo.

4. Hiperprolactinemia modesta con macroadenoma hipofisario. Es muy importante distinguir entre tumores clínicamente no funcionantes, grandes, que causan modesta hiperprolactinemia (habitualmente por debajo de 150 ng/ml) por efecto tallo del macroprolactinoma, en el que las concentraciones de prolactina están usualmente por encima de 250-300 ng y por lo general de varios cientos de nanogramos. En esta situación, si los valores de prolactina están en el rango superponible entre ambas entidades, es preciso realizar un tratamiento de prueba e investigar, además de la normalización de las concentraciones de prolactina, la reducción del tamaño del tumor. Si no se produce una clara reducción, el diagnóstico debe inclinarse hacia el adenoma hipofisario clínicamente no funcionante con hiperprolactinemia por interferencia con la secreción o llegada de dopamina a la hipófisis.

TRATAMIENTO DEL PROLACTINOMA

Los objetivos terapéuticos son normalizar la secreción de prolactina, mejorar la función gonadal, restaurar la fertilidad y controlar el tamaño del tumor.

La observación puede ser el único tratamiento en algunos casos (microprolactinomas en mujeres posmenopáusicas), ya que se conoce que la tendencia a la progresión de los microadenomas es muy baja.

El tratamiento de elección son hoy día los agonistas dopaminérgicos, independientemente del tamaño del tumor. Los existentes en el mercado español son la bromocriptina, la cabergolina, la quinagolida y el lisuride. Existe mucha más experiencia con los 2 primeros. La caída de la prolactina con cualquier agonista dopaminérgico es rápida y la reducción del tamaño del tumor resulta evidente en las primeras semanas. Los efectos secundarios son fundamentalmente molestias gastrointestinales e hipotensión ortostática que pueden aminorarse o evitarse iniciando la medicación muy paulatinamente y tomándola tras la comida o, en el caso de la cabergolina, al acostarse. La bromocriptina es el fármaco con el que se tiene mayor experiencia en el tratamiento durante el embarazo y, por tanto, debe ser preferentemente empleada en esta situación; sólo en caso de intolerancia o ineficacia se puede utilizar la

cabergolina. Es ideal que cuando el tratamiento se lleva a cabo para inducir fertilidad se tomen medidas anticonceptivas mecánicas hasta tener 2 o 3 menstruaciones regulares; en esta situación, y conociendo ya el patrón menstrual, puede intentarse el embarazo y, ante días de retraso en la menstruación, debe realizarse un test de embarazo; si éste es positivo, se suspenderá la medicación en los microprolactinomas. En caso de macroprolactinomas, el tratamiento durante el embarazo debe individualizarse. No es necesario el estudio sistemático seriado de campimetría durante el embarazo en el microprolactinoma y sí cada 3 meses en el macroprolactinoma, así como realizar una RMN si aparecen síntomas. Finalmente, entre el 20 y el 50% de los pacientes pueden suspender el tratamiento sin reaparición de la hiperprolactinemia. Ensayar esta posibilidad está especialmente indicado en los pacientes que han normalizado totalmente sus concentraciones de prolactina y no tienen evidencia de tumor en la exploración morfológica.

CIRUGÍA TRANSESEFENOIDAL E IRRADIACIÓN HIPOFISARIA

La cirugía transesfenoidal debe reservarse para los casos en los que exista intolerancia o ineficacia de los agonistas dopaminérgicos y en algunos microadenomas de forma individual. La tasa de recidiva de la hiperprolactinemia tras la cirugía transesfenoidal es elevada.

La irradiación hipofisaria es muy poco efectiva en el control de la hiperprolactinemia y sólo está indicada en tumores muy invasivos que no se reducen tras el tratamiento médico.

TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA FUNCIONAL (NO TUMORAL)

Si es posible el tratamiento, será etiológico, revirtiendo la causa que la origine. En cuanto a la hiperprolactinemia inducida por fármacos, se valorará cada caso individualmente y se podrá desde suspender el fármaco inductor, cuando sea posible, hasta utilizar

agonistas dopaminérgicos, pasando por la administración de estrógeno-progesterona o solamente conducta expectante.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Billir BMK, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2338-43.
- Casamitjana R. Macroprolactinemia: interpretación diagnóstica. *Endocrinol Nutr* 2003;50:313-6.
- Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Piovello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-33.
- Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Piovello R, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2247-52.
- Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz J-P, Janzer R, Uské A, Miramano R-O, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. *Medicine* 1999; 78:236-69.
- Jeffcoete WJ, Pound N, Sturrock NDC, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1996;45:299-303.
- Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, MacCance 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.
- Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:143-69.
- Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:585-610.
- Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjelbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:413-20.
- Passos V, Souza JJS, Musolino NRC, Bronsstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3578-82.
- Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-41.
- Verhelst J, Abs R, Maiter D, Van den Bruel A, Vondecuaghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study of 445 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2518-22.
- Yazigi RA, Quintero CH, Salameh WA. Prolactin disorders. *Fertil Steril* 1997;67:215-25.