

HIPERPROLACTINEMIA COMO CAUSA DE AMENORREA PRIMARIA

¹Dr. Felipe Santana Pérez*, Dra. Olga Verdeja Varela**, Dr. Ruben Padrón Duran***

RESUMEN

Se presentan cinco pacientes cuyo motivo fundamental de consulta fue la amenorrea primaria, una de ellas, la más joven, con ausencia de desarrollo sexual, las cuatro restantes con desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios. En todas, la causa determinante del cuadro clínico fue la hiperprolactinemia. En tres de nuestras pacientes se demostró, por tomografía axial computarizada (TAC), la existencia de microadenoma hipofisario como causa de la hiperprolactinemia y en las dos restantes no se comprobó la presencia de tumor hipofisario, en una de ellas se encontró signos imagenológicos compatibles de silla turca vacía. Se hace énfasis en la importancia de descartar la hiperprolactinemia en toda paciente con amenorrea primaria aún sin otros síntomas clínicos acompañantes, lo que permitiría un diagnóstico precoz y de fácil reversibilidad.

Palabras claves: Hiperprolactinemia, amenorrea primaria, adenoma hipofisario.

SUMMARY

Five patients are presented, whose fundamental reason of consultation was primary amenorrhoea, one of them, the youngest had no sexual development, and the rest had normal development of secondary sexual characters. In all, the cause of the amenorrhoea was the hiperprolactinemia. In three of our patients the existence of microadenoma was demonstrated by computed tomography (CT) and in the others two pituitary adenoma two, was not detected. One of them had empty sella. In conclusion, it is convenient to look for hiperprolactinemia in all patient with primary amenorrhoea, even when no other accompanying clinical symptoms are present, because in this way a faster diagnosis could be made.

Key words: Hyperprolactinemia, primary amenorrhoea, pituitary adenoma.

INTRODUCCION

La hiperprolactinemia ha sido reconocida como una causa de hipogonadismo en hombres y mujeres adultos. En la mujer los niveles elevados de prolactina pueden estar asociados con galactorrea, oligomenorrea o franca amenorrea. En el hombre, la hiperprolactinemia se ha asociado a disminución de la libido o disfunción sexual como motivo fundamental de consulta(1-2). Sin embargo, se menciona poco la implicación clínica de la hiperprolactinemia en la etapa de la adolescencia.

¹ * Especialista de II Grado en Endocrinología. Maestro en Ciencias en Salud Reproductiva. Investigador Auxiliar. Profesor Instructor.
** Especialista de I Grado en Endocrinología.
*** Especialista de II Grado en Endocrinología. Doctor en Ciencias Médicas. Investigador y Profesor Titular.

En los adolescentes la hiperprolactinemia puede ser causa de retraso puberal (3, 4, 5). En una serie de 59 mujeres con hiperprolactinemia de causa tumoral, cinco tenían amenorrea primaria(6). Los trabajos publicados(7-11) de amenorrea asociada a hiperprolactinemia tienen en común que siendo los adolescentes el porcentaje menor de los casos, la frecuencia de tumor hipofisario es la mas alta; además se ha comprobado que causan menos síntomas y signos clínicos específicos que los prolactinomas en adultos. En este informe presentamos el cuadro clínico, resultados de los análisis de laboratorio y evolución de cinco adolescentes que acudieron a nuestra institución por presentar amenorrea primaria y cifras elevadas de prolactina plasmática.

INFORMES DE CASOS

CASO 1 (ARC). Paciente femenina de 14 años de edad que acude a consulta por ausencia de desarrollo sexual. *Examen físico:* Peso de 41 Kg. y Talla 164 cm, vello pubiano y mamas en estadio I de Tanner. Sin galactorrea. *Estudios de laboratorio:* FSH: 3.3 UI/L; LH: 0.2 UI/L; Radiografía de Edad Osea: 10 años; Estradiol: 38 pmol/l; Prolactina: 1548 mU/L; TSH: 3.18 mU/L; Campo visual: normal; TAC de hipófisis: sin alteraciones selares. Cromatina en mucosa oral: positiva; Cariotipo: 46,XX. Recibe tratamiento con bromocriptina 2.5 mg diarios y al año de seguimiento su evolución clínica es satisfactoria. Desarrollo puberal en estadio III de Tanner.

CASO 2 (MRV). Paciente femenina blanca de 24 años de edad que asiste a consulta por amenorrea primaria. Presentó pubarquia y telarquia a los 12 años. *Examen físico:* Peso de 67 Kg. y talla de 155 cm., vello púbico y desarrollo mamario en estadio IV de Tanner. Galactorrea grado III espontanea y bilateral . *Estudios de laboratorio:* FSH: 5.1 UI/l; LH: 5.6 UI/L, Estradiol: no detectable; Prolactina: 5 302 mU/L, TSH: 1.96 mU/l; Tiroxina: 131.2 nmol/l; TAC de hipófisis: Silla turca vacía; Cromatina en mucosa oral: positiva; Cariotipo: 46,XX. Se inició tratamiento médico con 2.5 mg. diarios de bromocriptina. Evolución satisfactoria con normalización de los niveles plasmáticos de prolactina y menstruaciones regulares.

CASO 3 (EPP). Paciente femenina, blanca, de 19 años, con pubertad a los 13 años que acude por amenorrea primaria. *Examen físico:* Peso 55 Kg y talla 149 cm. Vello púbico y desarrollo mamario en estadio IV - V de Tanner. *Estudios de laboratorio:* FSH: 3.1 UI/L; LH: 4.2 UI/L; Estradiol: no detectable; Prolactina: 8 560 mU/l; TSH: 3.5 mU/l; Cromatina en mucosa oral: positiva ; Cariotipo: 46,XX. TAC de hipófisis: microprolactinoma; Examen de campos visuales: reducción concéntrica del campo visual en el ojo derecho. Recibió tratamiento con bromocriptina y comenzó a menstruar regularmente, a los 5 años de seguimiento se embarazó con un parto y recién nacido a término normal.

CASO 4 (JAC). Paciente femenina, blanca, de 16 años, que consultó por amenorrea primaria. Presentó pubarquia y telarquia a los 13 años. Examen físico: Peso: 74 Kg y talla 168 cm. Vello púbico estadio IV de Tanner. Desarrollo mamario estadio V de Tanner. Galactorrea bilateral. *Estudios de laboratorio:* FSH: 5.5 UI/L; LH: 6.2 UI/L; Estradiol: no detectable; Prolactina: 1 200 mU/l; TSH: 4.4 mU/l; Cromatina en mucosa oral: positiva; Cariotipo: 46,XX. TAC de hipófisis: microprolactinoma. Se indicó tratamiento con bromocriptina y presentó una evolución favorable con patrón menstrual regular y embarazo a los 9 años de seguimiento, con parto y recién nacido a término normal.

CASO 5 (NNS). Paciente blanca, de 17 años de edad, que asistió a consulta por amenorrea primaria, inicia la aparición de los caracteres sexuales secundarios a la edad de 12 años. *Examen físico:* Peso: 57 Kg. y Talla 156 cm. Vello púbico y desarrollo mamario en estadios V de Tanner. No galactorrea. *Estudios de laboratorio:* FSH: 2.0 UI/L; LH: 5.8 UI/L; Estradiol: 194 pmol/l; Prolactina: 20 580 mU/l; TSH: 5.3 mU/l; Cromatina en mucosa oral: positiva ; Cariotipo: 46,XX. TAC de hipófisis: microprolactinoma. Campos visuales normales. Se inició tratamiento con bromocriptina hasta una dosis de 7.5 mg/día, luego se hizo cirugía transesfenoidal corroborándose el diagnóstico de microadenoma productor de Prolactina, pero no se normalizaron los valores de prolactina y se reinició tratamiento con bromocriptina. La respuesta clínica no ha sido satisfactoria a pesar de iniciar menstruaciones pues mantiene un patrón menstrual irregular (oligomenorrea) y cifras elevadas de prolactina plasmática.

DISCUSION

La amenorrea primaria hiperprolactinémica es una rara condición caracterizada por el comienzo de la telarquia y pubarquia a la edad esperada, pero con detención del desarrollo puberal antes de la menarquia (8,9). En la mayoría de los casos publicados es frecuente la presencia de galactorrea y alteración de la arquitectura de la silla turca (7,9,12). En los pacientes con amenorrea primaria la frecuencia de tumores hipofisarios se ha estimado aproximadamente en un 2%(13). Con excepción del embarazo, la hiperprolactinemia es la causa más frecuente de amenorrea, y en pacientes con prolactinomas se ha encontrado éste síntoma en un 75% de los casos(14).

La etiología de la hiperprolactinemia en nuestras pacientes fue diversa, en la paciente 1 no hubo signos de tumor hipofisario, mientras que en la paciente 2 se comprobó la presencia de un síndrome de silla turca vacía, el cual se ha asociado con niveles altos de prolactina plasmática (15), en las tres restantes se constató la presencia de un microprolactinoma. Sólo en tres de las cinco pacientes se encontró galactorrea asociada a la hiperprolactinemia; la ausencia de este signo se ha señalado como una característica particular de la hiperprolactinemia en la edad infanto-juvenil (3,7)

De las cinco pacientes de nuestro estudio, cuatro presentaron telarquia y pubarquia espontánea, lo que coincide con la mayoría de las publicaciones sobre este tema (7,9,12). Coulam y col(7) plantean que el exceso de prolactina pudo haberse desarrollado durante la pubertad pero antes de la menarquía o que la hiperprolactinemia se desarrolló antes de la pubertad pero que no causó alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal de una magnitud suficiente para interferir con el inicio de la pubertad. Se ha especulado que el incremento de los estrógenos durante la pubertad está induce el inicio de la hiperprolactinemia. Sin embargo, existen numerosos indicios contra este planteamiento, la mayoría de estos casos tienen niveles bajos de estrógenos en plasma probablemente, como consecuencia de la misma hiperprolactinemia, por una acción a nivel central y/o a nivel ovárico (16,17).

El mecanismo por el cual la hiperprolactinemia inhibe el desarrollo puberal es probablemente multifactorial. Los niveles elevados de prolactina parecen inhibir la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropinas(GnRH) (18); por otro lado, se ha encontrado una respuesta hipofisaria disminuida a la GnRH en mujeres hiperprolactinémicas (16,19).

En resumen, nuestras cinco pacientes ilustran la necesidad de determinar los niveles de prolactina plasmática en adolescentes con amenorrea primaria aún sin otros síntomas clínicos acompañantes, lo que permitiría un diagnóstico precoz y de fácil reversibilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Berezin M, Shimon I, Hadani M. Prolactinomas in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment. *J Clin Endocrinol Invest* 1995; 18: 436-41.
2. Foster RS, Mulcahy JJ, Callaghan JT, Crabtree R, Brashear D. Role of serum prolactin determination in evaluation of impotent patient. *Urology* 1990; 36: 499-501.
3. Patton ML, Woolf PD. Hyperprolactinemia and delayed puberty: A report of three cases and their response to therapy. *Pediatrics* 1983; 71: 572-5.
4. Howlett TA, Wass JA, Grossman A, Plowman PN, Charlesworth M, Tuzel R, Rees LH, Savage MO, Besser GM. Prolactinomas presenting as primary amenorrhoea and delayed or arrested puberty: response to medical therapy. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 131-40.
5. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Ferreti E, Gulino A, Tamburrano G, Frantz AG. Macroprolactinomas as cause of delayed puberty. A report of two cases and effects of medical therapy. *Minerva Endocrinol* 1996; 21: 67 - 71.
6. Schlechte J, Sherman B, Halmi N, VanGilder J, Chapler F, Dolan K, Granner D, Duello T, Harris C. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: A comprehensive study. *Endocrine Rev* 1980; 1: 295-308.
7. Coulam CB, Laws ER, Abboud ChF, Randall RV. Primary amenorrhea and pituitary adenomas. *Fertil Steril* 1981; 35: 615-9.
8. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Lombardi G. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2777-80.
9. Kemmann E, Jones JR. Hyperprolactinemia and primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 692-694.
10. Nabarro JD, Pituitary prolactinoma. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 129-55.
11. Pepperell RJ, Prolactin and reproduction. *Fertil Steril* 1981; 35: 267-74.
12. Hughes EG, Garner PR. Primary amenorrhea associated with hyperprolactinemia: four cases with normal sellar architecture and absence of galactorrhea. *Fertil Steril* 1987; 47: 1031-32.

13. McDonough PG. Pediatric and adolescent gynecology: menarchal delay. In Current Problems in Obstetrics and Gynecology, Vol 1, No. 1; Edited by RW Kistner. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1977, p 1-13.
14. Nader S, Mashiter K, Doyle FH, Joplin GF: Galactorrhoea, hyperprolactinaemia and pituitary tumours in the female. Clin Endocrinol 1976; 5: 245-51.
15. Gallardo E, Schachter D, Caceres E, Becker P, Colin E, Martinez C, Henriquez C. The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. Clin Endocrinol 1992; 37: 529-33.
16. Caro JF, Woolf PD. Pituitary ovarian axis responsivity to prolonged gonadotropin-releasing hormone infusion in normal and hyperprolactinemic women. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 999-1004
17. McNatty KP, Sawers RS, McNeilly AS. A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle. Nature 1974; 250: 653-5
18. Zarate A, Jacobs LS, Canales ES, Schally AV, De la Cruz A, Soria J, Daughaday WH. Functional evaluation of pituitary reserve in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome utilizing luteinizing hormone releasing-hormone (LH-RH), L-dopa and chlorpromazine. J Clin Endocrinol Metab 1973; 37: 855-9.
19. Guitelman A.. Correlation of serum prolactin and LH response to stimulation with LHRH before and after extirpation of pituitary adenomas with clinical outcome. J Clin Endocrinol Metab 1977; 45: 810-3.

Gráfico 1

Características clínicas y niveles de prolactina al inicio

Caso	Edad al diagnóstico (años)	Edad al inicio de la pubertad* (años)	Vello Púbico**	Desarrollo mamario**	Galactorrea	Prolactina inicial (mU/l)
1 (ARC)	14	Pre-puberal	I	I	NO	1 546
2 (MRV)	24	12	IV	IV	SI	5 302
3 (EPP)	19	13	IV	V	SI	8 560
4 (JAC)	16	13	IV	V	SI	1 200
5 (NNS)	17	12	V	V	NO	20 580

* Desarrollo de las mamas (telarquia) y del vello pubiano (pubarquia).

** Etapas de Tanner (I a V).

Gráfico 2

Estudios imagenológicos y evolución clínica con el tratamiento.

Caso	Tomografía Axial Computarizada de la Hipófisis	Examen del campo visual	Tratamiento	Evolución Clínica
1 (ARC)	Normal (ausencia de adenomas)	Normal	Bromocriptina	<i>Satisfactoria:</i> Inició la pubertad. Desarrollo puberal en etapa III de Tanner.
2 (MRV)	Silla Turca Vacía	Normal	Bromocriptina	<i>Satisfactoria:</i> Al año de iniciado el tratamiento normalizó la prolactina y comenzó a menstruar.
3 (EPP)	Microadenoma (6 mm)	Reducción concéntrica más evidente en el ojo derecho	Bromocriptina	<i>Satisfactoria:</i> Inició menstruaciones y a los 5 años de seguimiento se embarazó.
4 (JAC)	Microadenoma (4 mm)	Normal	Bromocriptina	<i>Satisfactoria:</i> Inició sus ciclos menstruales y logró embarazo a los 9 años de seguimiento.
5 (NNS)	Microadenoma (8 mm)	Normal	Bromocriptina + Cirugía transesfenoidal	<i>No Satisfactoria:</i> persiste las irregularidades menstruales y las cifras elevadas de prolactina.