

Hiperprolactinemia por macroprolactina y disfunción eréctil

J. RODRÍGUEZ-ESPINOSA^a, O. RAJMIL^b
y J.L. SÁNCHEZ-QUESADA^a

^aServicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona. ^bServicio de Andrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

Se describe el caso de un varón de 61 años asistido por disfunción eréctil asociada a hiperprolactinemia. Las imágenes hipofisarias obtenidas por RMN y TAC fueron normales, y los tratamientos llevados a cabo con agonistas dopaminérgicos no mejoraron la función eréctil, aunque normalizaron las concentraciones de prolactina. A pesar de la persistencia de hiperprolactinemia, el paciente recuperó espontáneamente su función eréctil al resolverse de manera favorable sus problemas de relación con su pareja sexual. La causa de la hiperprolactinemia se encontró posteriormente al demostrar, mediante cromatografía de filtración en gel, que la forma mayoritaria de prolactina en el suero del enfermo (62-66%) correspondía a macroprolactina, especie molecular desprovista de actividad biológica *in vivo*. Este hallazgo condujo al diagnóstico final de disfunción eréctil psicógena. La macroprolactinemia confundió y retrasó el diagnóstico correcto, promovió la realización de exploraciones costosas e indujo tratamientos innecesarios. Casos como éste apoyan la utilidad del escrutinio de macroprolactinemia entre los pacientes con hiperprolactinemia, sobre todo en aquellos cuyos datos bioquímicos no se corresponden claramente con los clínicos.

Palabras clave: Hiperprolactinemia. Macroprolactina. Disfunción eréctil.

Key words: Hyperprolactinemia. Macroprolactin. Erectile dysfunction.

HYPERPROLACTINEMIA DUE TO MACROPROLACTIN AND ERECTILE DYSFUNCTION

A 61-year-old man presented with erectile dysfunction associated to hyperprolactinemia. Pituitary NMR and CT images were negative. He was treated with dopaminergic agonists and prolactin concentrations decreased to normal, but the erectile dysfunction persisted. Treatment was discontinued because of discomfort, and prolactin concentrations were persistently elevated. Despite this condition, the patient spontaneously recovered erectile function on solving his problems of relationship with his sexual partner. The cause of hyperprolactinemia was subsequently found on demonstrating, by gel filtration chromatography, that most of prolactin in the patient's serum (62-66%) corresponded to macroprolactin, a molecular species without biological activity *in vivo*. This finding led to the final diagnosis of psychological erectile dysfunction. Macroprolactinemia obscured and delayed appropriate diagnosis, promoted expensive and ultimately useless diagnostic tests, and inappropriate drug therapy. This case illustrates the importance of macroprolactinemia screening among hyperprolactinemic patients, mainly in those whose biochemical data do not clearly correspond with clinical symptoms.

En la mayoría de individuos, la forma molecular de prolactina (PRL) predominante en el suero es un monómero de 23 kD; sin embargo, en algunos la especie mayoritaria es la macroprolactina (150-170 kD)¹, complejo antígeno-anticuerpo formado por la propia prolactina y una inmunoglobulina de clase IgG². Los portadores de esta variedad molecular suelen presentar concentraciones elevadas de PRL, posiblemente a causa de la larga semivida plasmática de dicho complejo molecular y por su reactividad con los anticuerpos usados como reactivo en los inmunoanálisis³. No obstante, estos sujetos no suelen presentar los síntomas habitualmente asociados con la hiperprolactinemia, como son las alteraciones del ciclo menstrual, la galactorrea y la esterilidad, en las mujeres, o la impotencia y la pérdida de la libido en los varones^{4,5}. La ausencia de manifestaciones clínicas en esta condición se debería a que el tamaño molecular del complejo no permitiría su paso a través de la pared capilar⁶, o a que el autoanticuerpo anti-PRL inhiba la unión de la hormona a su receptor específico en las células diana².

La prevalencia de hiperprolactinemia por macroprolactina (macroprolactinemia) no es bien conocida, aunque los datos más recientes sugieren

Correspondencia: Dr. J. Rodríguez-Espinosa.
Servicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. Sant Antoni M.^a Claret, 167. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: jrodriguez@hsp.santpau.es

Manuscrito recibido el 4-1-2001; aceptado para su publicación el 5-3-2001.

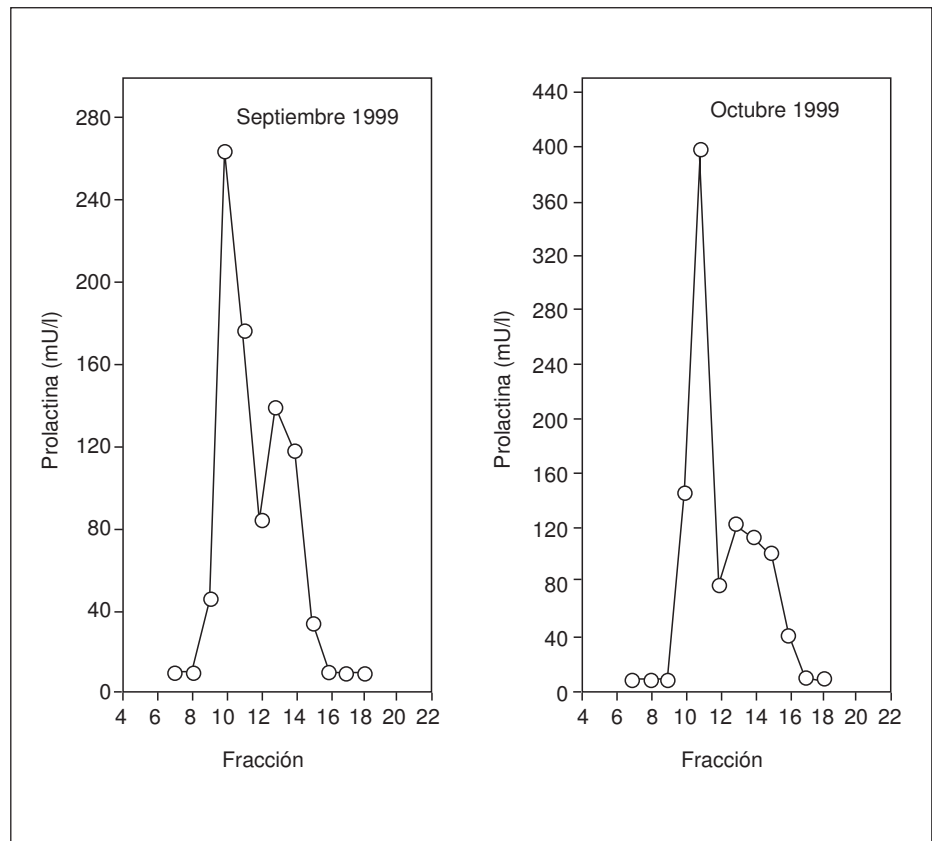


Fig. 1. Patrones de elución de prolactina obtenidos mediante cromatografía de filtración en gel de dos especímenes de suero del paciente, ambos caracterizados por el predominio de la macroprolactina (fracciones 10-12) sobre la forma monomérica de la hormona (fracciones 14-16).

que puede tratarse de una anomalía frecuente en mujeres (del 14 al 26% de pacientes con hiperprolactinemia) cuya identificación sería de gran importancia para evitar exploraciones costosas y tratamientos médicos innecesarios^{7,8}. Por consiguiente, la presencia de macroprolactinemia siempre debería ser una condición a considerar en el diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia. Con el objeto de ilustrar y destacar la importancia de esta anomalía, describimos el caso de un paciente que fue remitido a nuestro centro para el estudio y tratamiento de una hiperprolactinemia asociada a disfunción eréctil.

CASO CLÍNICO

Paciente de 61 años de edad, remitido a nuestro servicio (en octubre de 1996) desde otro centro por hiperprolactinemia y disfunción eréctil peneana. Trece años antes se le había implantado una prótesis mitral y se le había realizado una herniorrafia inguinal bilateral. No refería enfermedades de transmisión sexual ni anomalías a la micción; no era fumador y sí bebedor moderado. En el informe constaba una concentración de PRL de 1.411 mU/l (valores de referencia, de 47 a 360 mU/l), una disfunción eréctil leve⁹, con erecciones normales y detumescencia intravaginal preorgasmo, así como una RMN con imagen hipofisaria normal. Se le había indicado tratamiento con bromocriptina que abandonó al poco tiempo de iniciarlo por intolerancia. Seguía tratamiento con Sintrom[®] y Digoxina[®]. El paciente había enviudado 20 años atrás y contraído nuevo matrimonio 3 meses antes de la primera visita en nuestro centro.

En la exploración se observaron caracteres sexuales secundarios normales (volumen testicular de 20-25 ml), sin ginecomastia ni galactorrea. Las ecografías vesicoprostatica y testicular fueron normales, así como los resultados de los análisis bioquímicos y hematológicos generales. La concentración de PRL en el suero fue de 1.223mU/l (valores de referencia, de 53 a 360 mU/l), las de testos-

terona y lutropina fueron de 16 nmol/l (valores de referencia, de 10 a 38 nmol/l) y 4,2 U/l (valores de referencia, de 2 a 10 U/l), respectivamente; las de tirotopina de 2,5 mU/l y las de tiroxina libre de 14,3 pmol/l, ambas dentro del intervalo de referencia.

Con la orientación diagnóstica de disfunción eréctil por hiperprolactinemia, se inició (en enero de 1997) tratamiento con cabergolina (0,25 mg dos veces por semana) que abandonó al cabo de un año por sensación de disnea. Durante el tratamiento las concentraciones de PRL fueron normales (89 y 55 mU/l). En dos controles posteriores (en octubre de 1998 y en septiembre de 1999), las concentraciones de PRL volvieron a aparecer elevadas (1.058 y 829 mU/l, respectivamente) y asociadas a concentraciones normales de testosterona, lutropina y folitropina (14 nmol/l y 4,4 y 5,2 U/l, respectivamente).

En la última visita el paciente refirió que, después de una separación matrimonial de varios meses, en posteriores encuentros con su esposa mantuvo con ésta relaciones sexuales satisfactorias. En una TAC realizada después del último control analítico se observó una imagen hipofisaria normal.

Ante la normalización espontánea de la función eréctil, de la normalidad de la TAC y de la persistencia de hiperprolactinemia, se decidió analizar si ésta se debía a la presencia de macroprolactina en el suero del paciente. Para ello se midieron (mediante inmunoanálisis) las concentraciones de PRL antes (PRL total) y después (PRL monomérica) de la precipitación de inmunoglobulinas del suero con polietilenglicol 6000 (250 g/l)^{8,10}. Con este procedimiento, la proporción de macroprolactina detectada fue del 70% (estimada a partir de la concentración de PRL total y monomérica [PRL total (870 mU/l) - PRL monomérica (261 mU/l)/PRL total (870 mU/l) × 1.000]). Mediante cromatografía de filtración en gel (columna de Superose 12[®] acoplada a un sistema cromatográfico FPLC[®], Pharmacia, Uppsala, Suecia) se demostró que la mayor parte de la PRL (62-66%) del suero eluía con la fracción de masa molecular correspondiente a unos 160 kD (fig. 1). Estos hallazgos condujeron al diagnóstico final de disfunción eréctil psicógena y macroprolactinemia.

DISCUSIÓN

Las alteraciones de la secreción de PRL son poco frecuentes en el varón. En éstos, la hiperprolactinemia suele ser secundaria a tumor hipofisario y, en general, se manifiesta por hipogonadismo asociado a disfunción eréctil y disminución de la libido^{11,12}. Estas asociaciones justifican que la medida de PRL y testosterona en el suero forme parte de la evaluación rutinaria del varón con impotencia o pérdida de libido, a pesar de que la prevalencia de hiperprolactinemia en estos trastornos sea muy baja (2,5-4%)^{13,14}. El patrón hormonal habitualmente observado en estos casos consiste en una concentración elevada de PRL asociada a concentraciones bajas de testosterona, aunque a veces las de esta última pueden aparecer dentro de los límites de referencia¹⁵. Sin embargo, en ambas situaciones, se ha descrito que la respuesta del trastorno sexual a la normalización de la concentración de PRL mediante agonistas dopaminérgicos es adecuada, aunque no en todos los casos^{13,15,16}. Esta discrepancia podría explicarse si en los varones tratados de esta forma se hubiera estudiado y demostrado la existencia de algunos portadores de macroprolactinemia, del mismo modo que esta anomalía podría explicar también por qué entre los varones con disfunción sexual algunos presentan valores elevados de PRL asociados a concentraciones normales de testosterona¹⁷.

En nuestro paciente, el hallazgo de hiperprolactinemia asociada a disfunción sexual generó intervenciones como la práctica de RMN y TAC y tratamientos con agonistas dopaminérgicos. La falta de respuesta de la disfunción sexual al tratamiento y su posterior resolución espontánea, en ausencia repetida de imagen tumoral hipofisaria, promovió la sospecha de macroprolactinemia. La confirmación de la presencia de esta anomalía en el suero del paciente excluyó la relación causal de la disfunción sexual con la hiperprolactinemia y apoyó su origen psicógeno.

Las observaciones de macroprolactinemia en varones, aunque muy escasas, se han realizado tanto en individuos sanos como en portadores de tumores hipofisarios^{17,19}, aunque en ninguno de estos casos se ha valorado el estado de la función eréctil. Recientemente, se ha descrito el hallazgo de macroprolactinemia en 6 varones adultos con disfunción eréctil resuelta espontáneamente tras apoyo psicológico¹⁷. En estos casos, como en el descrito en este artículo, la presencia de macroprolactina oscureció y retrasó considerablemente el diagnóstico definitivo, promovió la realización de exploraciones costosas e indujo la indicación de tratamientos innecesarios. Estas observaciones indican que la macroprolactinemia es una anomalía cuya presencia debería comprobarse en todo paciente con hiperprolactinemia asociada o no a disfunción sexual y a concentraciones normales de testosterona.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido financiado, en parte, con fondos de la Fundación Mapfre Medicina para Ayuda a la Investigación 1998/99.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocrine Rev* 1995; 16: 354-369.
2. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin – a “new” case of hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 429-432.
3. 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: 438-445.
4. Jackson RD, Worstman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinaemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 258-264.
5. 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.
6. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Amparo Santos M, Friesen HG. Characterization of big, big prolactin in patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 365-372.
7. Bjørø T, Morkrid L, Wergeland R, Turter A, Kvistborg A, Sand T et al. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 44: 139-147.
8. 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: 252-258.
9. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
10. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 119-126.
11. 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: 847-852.
12. Spark RF, Wills CA, O'Reilly G, Ransil BJ, Bergglund R. Hyperprolactinemia in males with and without pituitary macroadenomas. *Lancet* 1982; 2: 129-132.
13. El-Beheiry A, Souka A, El-Kamshoushi A, Hussein S, El-Sabah K. Hyperprolactinemia and impotence. *Arch Androl* 1988; 21: 211-214.
14. Rodrigues Netto Jr N, De Almeida Claro J. The importance of hyperprolactinemia in impotence. *Rev Paul Med* 1993; 111: 454-455.
15. Franks S, Jacobs HS, Martin N, Nabarro JD. Hyperprolactinaemia and impotence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 8: 277-287.
16. Karasek M, Pawlikowski M, Owczarzyk I, Pertynski T. Prolactinemia and sexual impotence: the effects of treatment with bromocriptine. *Endokrynol Pol* 1983; 34: 371-375.
17. Guay AT, Sabharwal P, Varma S, Malarkey WB. Delayed diagnosis of psychological erectile dysfunction because of the presence of macroprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2512-2514.
18. Worstman J, Carlson HE, Malarkey WB. Macroprolactinemia as the cause of elevated serum prolactin in men. *Am J Med* 1989; 86: 704-706.
19. Tritos NA, Guay AT, Malarkey WB. Asymptomatic “big” hyperprolactinemia in two men with pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 82-85.