

Editorial

Macroprolactinemia: interpretación diagnóstica

R. CASAMITJANA

Servicio de Hormonología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La introducción de la valoración de prolactina (PRL) en el suero humano en la década de 1970 llevó a la definición del síndrome de hiperprolactinemia, caracterizado clínicamente por trastornos menstruales, infertilidad y galactorrea en la mujer y por impotencia y pérdida de la libido en el varón. En la mayoría de los casos, la hiperprolactinemia es el resultado de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, aunque puede ser también secundaria a un hipotiroidismo o a la ingesta de una gran variedad de drogas. Sin embargo, en algunos pacientes se ha descrito la presencia de elevadas concentraciones séricas de PRL sin las manifestaciones clínicas propias del síndrome de hiperprolactinemia, entidad que se ha atribuido a la presencia de macroprolactina.

ESTRUCTURA

La molécula de PRL está constituida por una sola cadena polipeptídica de 199 aminoácidos, con un peso molecular de 23 kDa; sin embargo, está bien reconocido que además de esta forma mayoritaria, que constituye el 80% de la hormona circulante, existen en la circulación otras formas cuyas masas moleculares son de 50-60 kDa y de 150-170 kDa, que se denominan "big" y "big-big" PRL, respectivamente. El conjunto de estas isoformas constituye la denominada macroprolactina.

¿Cuál es la estructura de esta macroprolactina? Una primera aproximación fue la realizada por Hattori et al¹ cuando estudiaron a 5 pacientes etiquetadas de hiperprolactinemia idiopática, en las cuales se había descartado cualquier proceso considerado productor de las concentraciones elevadas de PRL y cuyas características clínicas eran compatibles con una actividad biológica disminuida de esta hormona, ya que

presentaban oligomenorrea o ciclos regulares y ausencia de galactorrea.

Cuando los sueros de estas pacientes fueron analizados por filtración en gel, se demostró que una parte importante de la PRL inmunorreactiva eluía en la posición de 150-170 kDa, lo que se correspondía con la forma big-big de la molécula.

Además incubaron los sueros de estas pacientes con PRL marcada con ¹²⁵I y los precipitaron con polietilenglicol (PEG); en todos ellos se demostró una proporción de ¹²⁵I-PRL en el precipitado muy superior a la de las pacientes con PRL normal y al de las portadoras de una hiperprolactinemia debida a otras causas. Estos estudios pusieron de manifiesto por vez primera la presencia de autoanticuerpos en estas pacientes con hiperprolactinemia idiopática.

Aunque la presencia de autoanticuerpos no es infrecuente en la patología endocrina, en la mayoría de los casos se trata de enfermedades autoinmunes en las cuales los anticuerpos están relacionados con la propia enfermedad, lo que no parece ser el caso en las pacientes aquí estudiadas. Tampoco se ha demostrado una mayor frecuencia de anticuerpos en estas pacientes frente a TPO, tiroglobulina, etc.

A conclusiones parecidas llega otro estudio con un grupo algo mayor de pacientes². En este caso se estudiaron 11 mujeres con hiperprolactinemia y respuesta normal a la domperidona, en las que la presencia de big PRL se confirmó por los métodos habituales de laboratorio; en el estudio se incluyeron 31 parientes de primer grado de estas pacientes y otras 8 con prolactinomas. En todas las muestras se valoró la PRL por radioinmunoanálisis (RIA) e inmunoradiometría (IRMA) y fueron sometidas a filtración en gel, afinidad cromatográfica con proteína A y estudio de actividad biológica en células Nb2 en cultivo.

Los primeros resultados de este estudio ponen de manifiesto que la presencia de macroprolactina no debe ser sospechada únicamente en pacientes con hiperprolactinemia asintomática, ya que 7 de las 11 pacientes estudiadas presentaban trastornos menstruales y/o galactorrea. Otro hecho que se demuestra en el estudio es que la actividad biológica de los sueros de las pacientes con y sin macroprolactina, medida por su capacidad de estimular el crecimiento de las células

Correspondencia: Dra. R. Casamitjana.
Servicio de Hormonología. Hospital Clínic.
Villarroya, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: rcasamit@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 5-9-2002; aceptado para su publicación el 18-11-2002.

Nb2, es similar. Por ello no parece que pueda atribuirse a la baja bioactividad de esta forma molecular la ausencia de síntomas en algunas de las mujeres con macroprolactina. Además, se constata una mejor correlación de la actividad biológica con los valores de PRL obtenidos por IRMA que con los obtenidos por RIA en las pacientes portadoras de macroprolactina.

En un 50% de los casos la big-big PRL se comportó como una inmunoglobulina, y en estos casos la fracción contenía PRL libre; sin embargo, en otros casos esta fracción no estaba ligada a inmunoglobulinas, por lo que podía tratarse de otro tipo de proteínas presentes en el plasma. La mayoría de los parientes de primer grado estudiados no presentó macroprolactina, lo que descartaría la transmisión genética de esta forma molecular.

MECANISMO ETIOLÓGICO

Si parece demostrado que mayoritariamente la macroprolactina se debe a la presencia de anticuerpos, ¿cuál sería el mecanismo implicado en su formación? En este sentido hay que considerar las propiedades inmunomoduladoras de la PRL descritas ampliamente en animales de experimentación³. Estudios *in vitro* han puesto de manifiesto la unión de la PRL a los linfocitos periféricos, a las células del timo, a las esplénicas y a las células cultivadas de linfoma. Asimismo, hay evidencias de que las células inmunocompetentes pueden sintetizar y secretar péptidos “like” PRL. La cuestión radica en si los anticuerpos circulantes frente a la PRL en humanos son el resultado de la inmunización frente a la PRL unida a las células linfoides o frente al material “like” PRL producido por estas mismas células⁴.

Una vez formados, cabe preguntarse cómo actúan estos anticuerpos, teniendo en cuenta que muchas de las pacientes presentan algunos de los síntomas de hiperprolactinemia, por lo que se podría pensar que, a semejanza de los anticuerpos antiinsulina de baja afinidad, estos anticuerpos podrían ser un reservorio de PRL. Otra posibilidad sería que, a semejanza de lo descrito para otras hormonas polipeptídicas, estos anticuerpos pudieran mimetizar la actividad biológica de la propia PRL.

Se ha tratado de caracterizar bioquímicamente las formas grandes de PRL y comparar su estructura con las formas moleculares producidas por prolactinomas⁵. La conclusión de este estudio fue que una fracción importante (60%) de las formas de PRL de elevado peso molecular en pacientes con macroprolactinemia estaba formada por PRL monomérica unida a IgG, mientras una pequeña fracción no se encontraba ligada a IgG y formaba complejos con otras proteínas. Curiosamente, el mismo patrón se encontró en una paciente portadora de un prolactinoma, lo que implica que la hipófisis produce sólo PRL monomérica.

Hattori et al⁶ estudiaron extensivamente las características del suero de cuatro pacientes portadoras de anticuerpos mediante cromatografía de gel filtración, electroforesis en gel de poliacrilamida, bioensayos de PRL en células Nb2 y aclaramiento metabólico. Demostraron que la mayor parte de la PRL eluía en la zona de peso molecular 170 kDa, que los anticuerpos eran del tipo IgG y que *in vitro* la actividad biológica del complejo PRL-IgG procedente de estas pacientes era similar al de las portadoras de un macroprolactinoma o al de las controles y, por tanto, comparable a la actividad biológica de la PRL normal. Por último, los complejos PRL-anticuerpo desaparecían de la circulación más lentamente que la PRL normal.

Por tanto, parece demostrado que los anticuerpos no “enmascaran” los sitios de la molécula de PRL importantes para su actividad biológica y que su presencia mantiene esta actividad, por lo menos *in vitro*. Si ello es así, ¿por qué no se observan en estas pacientes los síntomas de hiperprolactinemia? La hipótesis más plausible sería la no accesibilidad de los complejos a las células diana a través de la pared capilar debido al tamaño de la molécula o a cambios en su carga.

MACROPROLACTINA Y GESTACIÓN

La presencia de macroprolactina se ha evaluado también en gestantes sanas en dos estudios. En el primero de ellos⁷, realizado en el tercer trimestre de la gestación, se demostró presencia de macroprolactina en el 2,9% de las gestantes. Las diferentes técnicas de laboratorio aplicadas al estudio de los sueros de estas pacientes llevaron a la conclusión de que en dos de ellas la big-big PRL estaba formada por la unión de la PRL a anticuerpos del tipo IgG; sin embargo, en la tercera paciente, una parte importante de esta big PRL se consideró formada por agregados o formas diméricas de PRL, con un elevado porcentaje de glucosilación. Por tanto, aunque clínicamente estas pacientes se consideraran portadoras de una hiperprolactinemia idiopática antes del embarazo, la etiología de su macroprolactina era completamente diferente.

En el segundo estudio⁸ se midió la PRL a lo largo de la gestación en un grupo de 209 mujeres. Se detectó macroprolactina en el 3,8%, atribuyéndose a la presencia de autoanticuerpos específicos en el 62,5% de los casos. Lo mismo que en el estudio anterior, la presencia de estos anticuerpos no estaba relacionada con la edad de la paciente, con las semanas de gestación ni con el número de embarazos previos, y antes del embarazo las pacientes no presentaban signos ni síntomas clínicos de hiperprolactinemia.

Las gestantes con macroprolactina presentaron en todos los casos concentraciones totales de PRL circulantes semejantes a las gestantes normales, aunque la proporción de PRL “pequeña” sea menor que en las gestantes sin macroprolactina. Otro hecho que pu-

sieron de manifiesto estos estudios es que las formas de PRL variaban a lo largo de la gestación, de forma que al inicio predominan las formas big-big, mientras que al final la forma "pequeña" de la molécula es la más abundante.

MACROPROLACTINA EN EL VARÓN

Si bien la macroprolactina ha sido descrita principalmente en mujeres, su presencia no está descartada en varones, como lo demuestra el estudio de Guay et al⁹, en el que incluyeron 6 varones con disfunción eréctil, cifras de PRL elevadas, testosterona y gonadotropinas normales, y sin que la resonancia magnética mostrara ninguna anomalía en la hipófisis. Se demostró que las cifras de PRL eran debidas en un 85-90% a formas grandes de PRL. El resto de exploraciones clínicas objetivaron un origen psicógeno como causa de la alteración eréctil. De este mismo estudio se deduce que la prevalencia de macroprolactinemia en varones con impotencia sería del 1,8%, una proporción suficiente para pensar en esta causa en aquellos varones con niveles elevados de PRL, testosterona normal y pruebas clínicas normales.

¿Cuál sería la prevalencia en varones sanos? Según un trabajo realizado en la población japonesa que incluyó 8.450 varones normales, la proporción de macroprolactina se daba en un 0,02%¹⁰.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA MACROPROLACTINA

Recientemente se ha publicado un estudio francés que revisa el problema de la macroprolactina en 1.106 pacientes diagnosticados de hiperprolactinemia a lo largo de 10 años¹¹. La presencia de macroprolactina se sospechó en 368 casos por alguna de las siguientes razones: *a*) inexistencia de los síntomas habituales asociados con la hiperprolactinemia; *b*) inexistencia de una lesión objetivable en la hipófisis, y *c*) falta de normalización de los valores de PRL después de tratamiento con agonistas dopaminérgicos o tratamiento quirúrgico. Las muestras de estos 368 pacientes fueron estudiadas por cromatografía, y se consideró la presencia de macroprolactina cuando más del 50% de la PRL inmunorreactiva eluía en las fracciones de big-big o big PRL. En 106 de ellos se demostró la presencia de macroprolactina, lo que significa el 29 y el 10% sobre el total de la población estudiada; 96 fueron mujeres, 6 varones y 4 niños. Un 9% presentaba un perfil cromatográfico normal, por lo que fueron etiquetados como portadores de una hiperprolactinemia idiopática. Los síntomas y signos clásicos asociados a hiperprolactinemia estaban presentes, aunque en menor proporción, en las pacientes con macroprolactina, siendo los más frecuentes, por

este orden, la galactorrea (46%), las alteraciones menstruales (39%) y la infertilidad (29%). En los varones, en cambio, la función gonadotropa estaba preservada en todos ellos.

De este y otros estudios se deduce que un número significativo de pacientes con macroprolactina presentan los síntomas clásicos de exceso de hormona, indicando que esta condición puede no ser tan benigna como inicialmente se pensaba. Cuando coexisten microadenomas es difícil precisar si el tumor es secretor de PRL o se trata de adenoma no funcionante. Esta situación ilustra la importancia de excluir todas las posibles causas patológicas de hiperprolactinemia antes de que una PRL elevada en suero sea atribuible solamente a una macroprolactinemia. Ello hace difícil el manejo clínico de estos pacientes y que se necesiten más datos para conocer la historia natural de esta condición y los efectos metabólicos no reproductivos de la hiperprolactinemia.

Lo que sí parecen demostrar todos los estudios es que la presencia de macroprolactina es frecuente, y que debe pensarse en ella siempre que se produzcan discrepancias entre los valores séricos de PRL y las manifestaciones clínicas, sin que pueda descartarse su presencia, como ya se ha comentado, en algunos de los síntomas clásicos de hiperprolactinemia.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Por su utilidad en la clínica diaria, la detección de esta entidad debería poder realizarse por métodos relativamente sencillos que estuvieran al alcance de cualquier laboratorio mínimamente equipado. Sin embargo, en la mayoría de los estudios las técnicas aplicadas, basadas en la cromatografía en gel, son complejas, caras y consumen tiempo, por lo que sería de sumo interés disponer de metodologías más sencillas y de más fácil realización. En los últimos años se han publicado diversos estudios que aplican la precipitación con PEG para la detección de macroprolactina en poblaciones grandes, validándola con los clásicos métodos cromatográficos.

Uno de estos trabajos es el publicado por Olukoga en 1999¹², que incluyó 188 pacientes con valores de PRL superiores a 30 $\mu\text{g/l}$, 17 de las cuales presentaban macroprolactina. La PRL se midió en el suero, en las fracciones de la cromatografía de gel filtración y en el sobrenadante después de la precipitación con PEG. El método mostró unos coeficientes de variación dentro de un mismo ensayo que oscilaron entre el 2,8 y el 7,3%, llegando hasta el 9% entre series distintas, mientras la variabilidad intraindividual en 5 meses de seguimiento fue del 9,9%. Los autores consideraron que una recuperación de la PRL en el sobrenadante inferior al 40% era indicativa de la presencia de macroprolactina, mientras que ésta podía descartarse con recuperaciones superiores al 50%.

Esta metodología ha sido aplicada por diversos autores¹³⁻¹⁵ a poblaciones muy amplias que incluían a todos aquellos pacientes que en una determinación rutinaria de PRL presentaban valores por encima de la normalidad. La prevalencia de macroprolactina varía en función de la población estudiada y del criterio utilizado para su definición entre el 18 y el 36%, aunque en la mayoría de los casos se consideró clara la presencia de macroprolactina cuando la recuperación tras PEG fue inferior al 30%, y descartada si la recuperación superaba el 60%. Quedaría, por tanto, una zona "gris" entre ambos valores, y en estos pacientes podría considerarse la necesidad de su medición por métodos cromatográficos.

Por tanto, parece que se dispone de un método fácil y sencillo para la detección de macroprolactina. Sin embargo, no hay que olvidar que su valoración es altamente dependiente de la reactividad que esta forma "grande" de la molécula tenga en el análisis empleado para detectar la PRL¹⁶; las diferencias pueden oscilar entre el 20 y el 59%, dependiendo de los ensayos y de las muestras analizadas. Además, algunos de los sistemas automatizados utilizados comúnmente en los laboratorios para determinar la PRL muestran un grado importante de interferencia con el PEG, lo que invalidaría el uso de este método para la detección de macroprolactina.

CONCLUSIONES

En resumen se puede considerar:

1. La macroprolactina representa una causa frecuente de hiperprolactinemia.
2. Debe considerarse su presencia en pacientes con discrepancias en su presentación clínica y biológica o en su seguimiento.
3. A pesar de que se mantenga la fertilidad, pueden estar presentes muchos síntomas de hiperprolactinemia.
4. Las concentraciones de PRL pueden ser desde moderadamente elevadas hasta muy elevadas, y mantenerse estables durante mucho tiempo.
5. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos puede ser en algunos casos beneficioso, aunque no consiga normalizar las cifras de PRL circulante.
6. Esta entidad puede estar asociada a prolactinoma, pero el diagnóstico de macroprolactina evita la repetición de exploraciones radiológicas y hormonales, así como tratamientos innecesarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1226-9.
2. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Santos MA, Freisen G. Characterization of big big prolactin in patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1992;37:365-72.
3. Gala RR. Prolactin and growth hormone in the regulation of immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991;198:513-27.
4. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin – a "new" cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:429-32.
5. Cavaco B, Leite V, Santos A, Arranhado E, Sobrinho LG. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with and immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2342-6.
6. Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: Bioassay and clearance studies of PRL-Immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3107-10.
7. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:586-90.
8. Pascoe-Lira D, Duran-Reyes G, Contreras-Hernández I, Manuel-Apolinar L, Blanco-Favela F, Leños-Miranda A. Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:924-9.
9. 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;81:2512-4.
10. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in the general population. Mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol* 1986;25:549-54.
11. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, et al. Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:581-8.
12. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clinical Endocrinology* 1999;51:119-26.
13. Vieira JH, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RM. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 1998;44:1758-9.
14. Fahie-Wilson MN. Polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 1999;45: 436-7.
15. 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.
16. Gilson G, Schimit P, Thix J, Hoffman JP, Humbel RL. Prolactin results for samples containing macroprolactin are method and sample dependent. *Clin Chem* 2001;47:331-3.