

Amenorrea primaria por macroprolactinoma

José Terán Dávila

Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana. Fundación para la Investigación Materno Infantil. Centro Colaborador del Programa Especial de Reproducción Humana, Organización Mundial de la Salud. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas.

La prolactina (PRL) es una hormona que participa activamente en los procesos reproductivos de la mujer. Ha sido suficientemente establecido (1,2) que un 15-40% de pacientes con amenorrea secundaria presentan hiperprolactinemia (hiper PRL).

La práctica médica nos enseña que la historia natural de los microadenomas prolactinosecretantes (tumor menor de un centímetro de diámetro) están confinados casi exclusivamente a la mujer en edad reproductiva de la vida. De interés resulta el caso motivo de esta comunicación, en la cual presentamos una paciente con un macroadenoma prolactinosecretante (tumor mayor de un centímetro de diámetro) de aparición precoz, antes del desarrollo sexual, y que por lo tanto se acompañó de amenorrea primaria.

Caso.

Paciente de 19 años de edad, producto de embarazo simple a término, sin antecedentes de consanguinidad familiar, ni uso de medicamentos hormonales durante el embarazo, quien consultó a la Unidad de Biología de la Reproducción de nuestro hospital por amenorrea primaria.

Durante la infancia presentó convulsiones por lo cual le practicaron un electroencefalograma. Recibió tratamiento con fenobarbital y piritinol. Ha presentado así mismo, trastornos visuales tipo escotomas centellantes y cefaleas frecuentes. Alrededor de los 14 años de edad, comenzó a presentar discreto vello púbico y a los 16 años una incipiente telarquía. Consultó en varias ocasiones por no haber presentado menarquia y sólo recibió tratamiento con progestinas sintéticas sin presentar sangrado vaginal. Negó el antecedente de patologías endocrinológicas, así como el uso de otros medicamentos.

A la exploración física: buenas condiciones generales, T.A. 120/80 mmHg; peso: 70 Kg; talla: 1,65 m; brazada, 1,76 m; pubis-talón: 86 cm. Evidentes

proporciones eunucoideas. Mamas grado II de Tanner sin galactorrea. Ausencia de hirsutismo. Genitales externos de aspecto y configuración normales, vello púbico escaso y sin distribución definida, clítoris, vagina y cuello normales. El resto de la exploración física no reveló particularidades.

Estudios especiales.

En condiciones basales se tomó una muestra de sangre venosa para la cuantificación de las siguientes hormonas: luteinizante (LH), estimulante del folículo (FSH), prolactina (PRL), estimulante del tiroides (TSH), cortisol, testosterona y 17 alfa-hidroxi-progesterona (17 OHP₄).

La reserva hipofisaria gonadotrópica fue evaluada mediante la administración por vía endovenosa (I.V.) de una dosis única de 100 µg de hormona liberadora de LH y FSH (GNRH). Se extrajeron muestras de sangre venosa cada 15 minutos durante una hora para la cuantificación de LH y FSH.

La reserva hipofisaria lactotrópica fue evaluada mediante la administración por vía I.V. de una dosis única de 500 mg de la hormona liberadora de TSH (TRH). Se extrajeron muestras de sangre venosa cada 15 minutos durante una hora para la cuantificación de PRL.

Todas las muestras de sangre para la cuantificación hormonal fueron centrifugadas a 2 000 revoluciones por minuto, durante 10 minutos, y el suero debidamente identificado fue almacenado a -15°C. Todas estas muestras fueron procesadas en nuestro laboratorio mediante técnicas de radioinmunoanálisis específico, empleando equipos comerciales de "Diagnostic Products Corporation".

Se practicó estudio de resonancia magnética de hipófisis, con un equipo G.E. 0,5 Tesla con técnicas para T1 y predominancia en T2 (densidad protómica y pesado en T2). Se practicaron proyecciones sagital, axial y coronal, las cuales mostraron la presencia de

Cuadro 1

Perfil endocrinológico basal en una paciente con un macroadenoma prolactinosecretante

Hormonas	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	Prolactina ng/ml	TSH mUI/ml	Cortisol mg/dl	Testosterona ng/ml	17 α OPH4 ng/ml
Valores Normales	8-14	8-12	hasta 20	0-7	5-25	< 1	0,2-0,9
Pacientes	2	2	212	3	21	0,7	0,5

lesión de ocupación de espacio.

Se practicó así mismo un ultrasonido pélvico y estudio de campos visuales.

RESULTADOS

El Cuadro 1 muestra los valores basales de LH, FSH, PRL, TSH, cortisol, testosterona y 17 OHP4, obtenidos en la paciente y su comparación con los valores normales para nuestro laboratorio.

Tanto los resultados de LH como los de FSH, fueron muy bajos (hipogonadotropismo), pero los de PRL resultaron sumamente elevados, lo cual habla de una evidente hiper PRL.

En la Figuras 1 y 2 están representados en el espectro los valores normales de LH y FSH posteriores a la administración de 100 μ g de GnRH, así como también los valores obtenidos en nuestra paciente.

Como podrá observarse en cada figura se apreció una normal liberación tanto de LH como de FSH, lo cual nos habla de integridad de la función hipofisiaria gonadotrópica.

En la Figura 3 se señala con líneas continuas lo que ocurre con la PRL en pacientes normales a quienes se les administra por vía I.V. 500 μ g de TRH. En las personas normales, el valor máximo de PRL en estos estudios dinámicos debe al menos triplicar el valor basal. En el caso de nuestra paciente, (líneas punteadas) los valores iniciales de PRL en 220 ng/ml no fueron modificados por el TRH, lo cual indica que la PRL está siendo sintetizada y liberada de acuerdo a una producción autónoma, muy probablemente de origen tumoral.

La Figura 4 muestra los aspectos radiológicos

de resonancia magnética, en la cual se aprecia lesión voluminosa ocupante de espacio (LOE) de 3,5 cm de diámetro en la región selar, que se extiende hacia la región supraselar y desplaza y comprime el quiasma óptico. Dicha LOE muestra imágenes de alta señal en T2 las cuales pueden estar relacionadas con áreas de necrosis. El resto de la evaluación no muestra cambios de significación.

El estudio ecosonográfico mostró ovarios de 2,4 x 1,2 cm el derecho y 1,9 x 1,4 cm el izquierdo; útero, sin línea endometrial, de 4,7 x 2,4 x 1,3 en su medición longitudinal, transversal y anteroposterior respectivamente. Estos resultados son expresados como genitales internos de tipo hipoplásico.

Los campos visuales resultaron dentro de límites normales.

El tratamiento médico empleado en el presente caso consistió en el uso de un dopaminérgico (2 bromo alfa ergocriptina) a la dosis de 2,5 mg diarios durante la primera semana. Esta dosis fue incrementada en 2,5 más cada semana durante 4 semanas. A las 6 semanas de tratamiento los valores de PRL prácticamente se habían normalizado y en el Cuadro 2 se presenta el perfil endocrinológico basal después del tratamiento. Como podrá observarse, los valores de gonadotropina (LH y FSH) también se normalizaron.

Actualmente la paciente recibe una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg del mencionado dopaminérgico, lo cual le permite mantener ciclos ovulatorios normales.

DISCUSION

Los estados hiperprolactinémicos constituyen uno de los principales motivos de consulta en nuestra

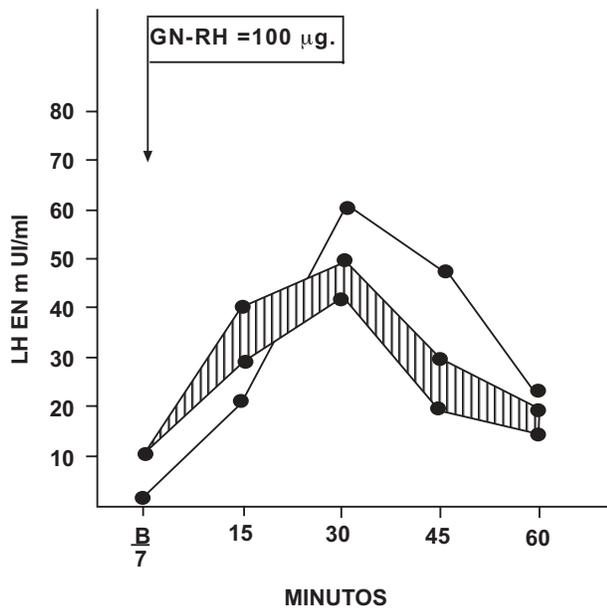


Figura 1. Efecto del Gn-RH sobre las concentraciones séricas de LH.

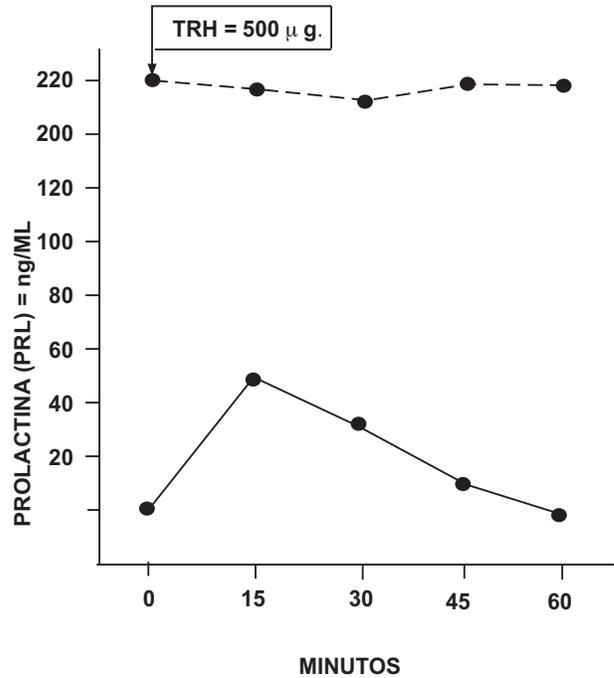


Figura 3. Efecto del TRH sobre las concentraciones séricas de PRL.

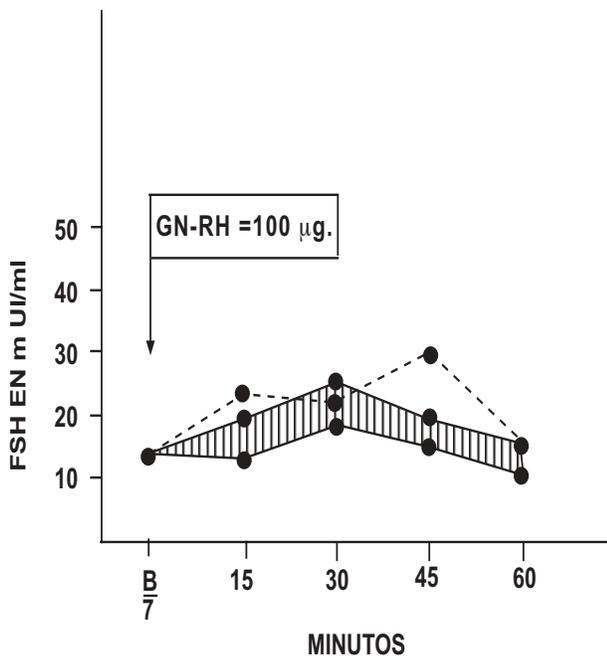


Figura 2. Efecto del Gn-RH sobre las concentraciones séricas de FSH.

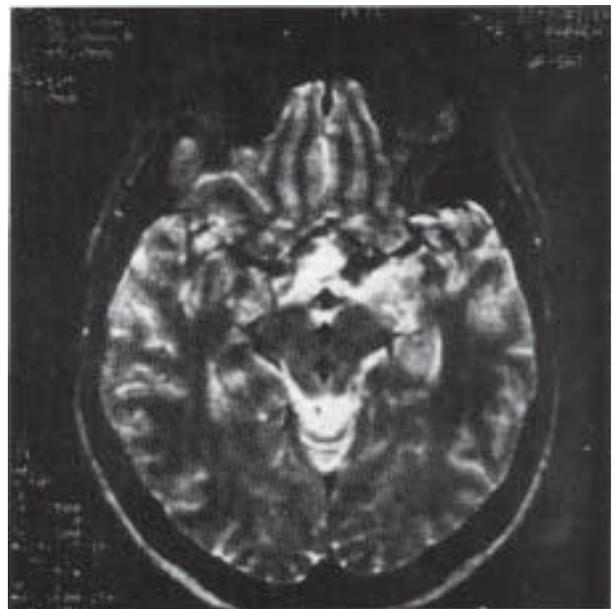


Figura 4. Un aspecto de la resonancia magnética. Las flechas indican la lesión.

Cuadro 2

Perfil endocrinológico basal post-tratamiento

Hormonas	LH mUI/ml	FSH mUI/ml	Prolactina ng/ml	TSH mUI/ml	Cortisol mg/dl	Testosterona ng/ml	17 α OHP ng/ml
Valores Normales	8-14	8-12	hasta 20	0-7	5-25	<1	0,2-0,9
Paciente	10	8	25	4	20	0,6	0,5

práctica médica especializada. En la Unidad de Biología de la Reproducción de nuestro hospital hemos evaluado durante 10 años alrededor de 50 pacientes con patología tumoral sintomática y resulta interesante señalar que sólo uno de ellos correspondió al caso motivo de esta comunicación.

Burrow y col. (3) encontraron en una serie no seleccionada de autopsias que el 27% de ellas presentaron microadenomas hipofisarios, de los cuales el 41% tuvieron células productoras de PRL, por lo cual podemos inferir que una de cada 10 personas adultas muertas poseen un prolactinoma; por supuesto que muchos de ellos son asintomáticos y no requieren tratamiento.

En la mujer, la aparición de macroadenomas constituye una entidad poco frecuente, quizás porque al comenzar a elevarse los niveles de PRL se inician una serie de manifestaciones clínicas, fundamentalmente los trastornos menstruales y la galactorrea, que obligan al paciente a consultar al médico; por el contrario, en el hombre el diagnóstico de tumores prolactinosecretantes casi siempre se hace en etapa de macroadenomas.

No se tiene totalmente claro si los macroadenomas constituyen un grado de evolución de los microadenomas sin tratamiento, o si por el contrario, representan una entidad individual. En todo caso, y desde el punto de vista endocrinológico, ha sido suficientemente establecido (4,5) que la hiper PRL ocasionada por estos tumores (macro o microadenomas) incrementa los niveles de dopamina intrahipotalámica por un mecanismo de retroalimentación de asa corta. Esta dopamina hipotalámica incrementada inhibe la liberación de GnRH, el cual es el responsable de la síntesis y liberación de LH y FSH (valores francamente disminuidos en nuestra paciente) lo cual conducirá a una anovulación. Este concepto está totalmente respaldado por la res-

tauración de la ovulación después de normalizar la hiper PRL en pacientes con estos padecimientos. De hecho, en el caso de nuestra paciente se administraron dosis crecientes de 2 bromo alfa ergocriptina, un dopaminérgico que actúa a nivel hipofisario disminuyendo la síntesis y liberación de PRL, logrando en dos semanas una normalización de los niveles séricos de PRL. Cuarenta días después del inicio de esta terapia la paciente presentó su primer sangrado menstrual espontáneo.

La presencia inicial de niveles de PRL sérica en más de 212 ng/ml hicieron pensar en la presencia de una patología más tumoral que funcional y en esto coincidimos con las observaciones de Reyniak (6) el cual hace una correlación entre los niveles basales de PRL y la presencia de tumor.

BIBLIOGRAFIA

1. Bengh T, Nillius SJ, Wide C. Hyperprolactinemia in amenorrhea: incidence and clinical significance. *Acta Endocrinol* 1977;86:683-687.
2. March CM, Mishell DR, Kletzky OA. Galactorrhea and pituitary tumors in post-pill and nonpost-pill secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:45-47.
3. Burrow GN, Worstzman G, Rewcastle NB. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Eng J Med* 1981; 304:156-159.
4. Pepperell R Jg. Prolactin and reproduction. *Fertil Steril* 1981;35:267-301.
5. Blackwell RE, Chang RJ. Report of the National Symposium on the clinical management of prolactin-related reproductive disorders. *Fertil Steril* 1986;45:607-614.
6. Reynak JV. Modern management of prolactinoma. *J. Reprod Med* 1983;28:257-263.

“Las mujeres en la Medicina”

“Casi la mitad de todos los estudiantes admitidos ahora en las escuelas médicas del Reino Unido, son mujeres, pero las mujeres permanecen pobremente representadas en los niveles más altos de la Medicina. Hablando en la reunión anual de la Federación de Mujeres Médicas (FMM), realizado en Belfast, la Dra. Beulah Bewley, presidenta de la FMM y profesora en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, anunció los resultados de una revisión de las mujeres en Medicina. El número de mujeres, tanto en práctica general como en servicios hospitalarios se ha duplicado entre 1974 y 1984 y el número en todos los grados ha aumentado substancialmente. En 1984, 12% de los consultantes eran mujeres que trabajaban en especialidades con programas flexibles, tales como psiquiatría, anestesia, patología. En contraste, el número de mujeres en cirugía general era de sólo 2%. Las mujeres

médicas están pobremente representadas en los cuerpos que hacen las políticas de los Reales Colegios y reciben pocas distinciones. La Dra. Bewley estimó que una de cada seis doctoras en edad reproductiva, resultará preñada cada año y si esas están en grados elevados de residencia o más arriba, ellas estarán en particular desventaja.

Las responsabilidades de criar los niños, atender a sus parientes mayores y los deberes domésticos, usualmente a cargo de las mujeres, hace difícil a las doctoras dar las energías requeridas, el tiempo y la dedicación a las políticas médicas y a aquellas ramas de la medicina usualmente consideradas como prestigiosas. Mayor flexibilidad en el entrenamiento y educación permitirá a las mujeres contribuir toman las decisiones mayores acerca de la educación médica y el cuidado a los pacientes”. (Lancet 1986; I:1109).

“Embarazo en adolescentes”

“De acuerdo con las cifras de los Centros Consejeros de Brook, la rata de concepción en las adolescentes (partos y abortos) había estado descendiendo desde el comienzo de los años 70. La rata cayó de 82,4 por mil mujeres jóvenes de 15 a 19 años) a 56 por 1 000 en 1983, con un pequeño aumento a 59,9 por 1 000. La rata de nacimientos vivos había caído casi 50%, de 71,4 por 1 000 a 39,9 por 1 000 en 1984. La rata de abortos en adolescentes, sin embargo, que subió de 10,9 por 1 000 al comienzo de los 70 a 18 por 1000 a comienzo de los 80, se elevó a 20 por 1000 en 1984. Mientras la rata de concepción en las edades de 13 a 15 años permanece más baja que el pico más alto de 9,3 por mil en 1972, la rata de concepción por debajo de los 16 años ha estado aumentando desde 1982. Los niños nacidos de madres adolescentes tienen una alta mortalidad de 17 por mil comparada con el 11 por mil de los nacidos de madres de todas las edades. Una de cada 10 adolescentes que cumplan 15 años este año,

tendrán un aborto antes de las 20. En su reporte anual, Brook aclara algo de la confusión causada por la preocupación por la rata de niños ilegítimos. Esto ha estado aumentando de manera sostenida: en 1984 el 62% de los nacimientos en los adolescentes en Inglaterra y Gales fueron ilegítimos, en comparación con el 23% de hace 20 años. Las adolescentes de ahora que salen embarazadas por accidente y desean continuar con su embarazo, no sienten ya la presión de casarse con sus compañeros. Muchas otras parejas viven juntas en una unión estable y prefieren permanecer sin casarse. El número de novias adolescentes ha caído a la mitad en los últimos 15 años y las bodas de parejas al comienzo de los veinte ha caído de uno en cuatro a uno en siete. Casi una de cada dos de las novias adolescentes que se casan por primera vez, se divorcian, en comparación con una de cada tres de todos los matrimonios” (Lancet 1986; II:701).