

# CASO CLÍNICO

## DEFICIENCIA AISLADA IDIOPÁTICA DE PROLACTINA

Angela Valencia-West<sup>1</sup>, Peter Gericke-Brumm<sup>2</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>3</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;19(1): 55-59

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de deficiencia de prolactina idiopática aislada.

**Caso Clínico:** Se trata de una paciente de 22 años con trastornos menstruales posparto. Informó una historia de embarazo espontáneo sin sangrado u otras complicaciones 3 años antes sin modificaciones en las mamas e incapacidad absoluta para amamantar durante el puerperio. Se encontró tejido mamario bilateral normal en el examen físico, y la evaluación ginecológica no mostró anomalías. Los resultados de las pruebas de hormonas sexuales, tiroideas y suprarrenales mostraron resultados normales. Los valores de prolactina fueron indetectables (menores de 2,8 ng/dL) en cuatro ocasiones con seis semanas de diferencia. La resonancia magnética no encontró tumores ni alteraciones estructurales de la hipófisis. Las pruebas con corticotropina y hormona liberadora de tirotrópina mostraron una respuesta normal para todas las hormonas, pero no para la prolactina. Los resultados de la prueba de estimulación con metoclopramida y clorpromazina tampoco produjeron cambios en las concentraciones séricas de la hormona. El análisis genético en busca de los cinco exones no identificó mutaciones.

**Conclusión:** La prolactina es esencial y funciona en la lactancia posparto, mientras que puede ser necesaria para la función ovárica normal. La mayoría de los casos de deficiencia de prolactina son secundarios a tumores pituitarios, cirugía u otros trastornos hipofisarios. La deficiencia de prolactina idiopática aislada es rara, su etiología es desconocida y sus manifestaciones clínicas aparecen en mujeres después del parto debido a la ausencia de lactogénesis puerperal.

**Palabras Clave:** Prolactina; deficiencia aislada de prolactina; hipófisis; diagnóstico.

## ISOLATED IDIOPATHIC PROLACTIN DEFICIENCY

### ABSTRACT

**Objective:** A case of isolated idiopathic prolactin deficiency is presented.

**Clinical case:** This is a 22-year-old female patient with postpartum menstrual disorders. She reported a history of spontaneous pregnancy without bleeding or other complications by 3 years earlier without breast modifications and absolute inability to breastfeed during the puerperium. Normal bilateral breast tissue was found on physical examination, and gynecological evaluation showed no abnormalities. Sexual, thyroid, and adrenal hormone test showed normal results. Prolactin values were undetectable (less than 2.8 ng/dL) on four occasions six weeks apart. Magnetic resonance imaging found no tumors or pituitary structural alterations. Tests with corticotropin and thyrotropin-releasing hormone showed a normal response for all hormones, but not for prolactin. The results of the simulation test with metoclopramide and chlorpromazine did not produce any changes in the serum concentrations

---

Artículo recibido en: Julio 2020 Aceptado para publicación en: Diciembre 2020

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. E-mail: sippenbauch@gmail.com

of the hormone either. Genetic analysis looking for all five exons did not identify mutations. months with marked improvement.

**Conclusion:** Prolactin is essential and performs in postpartum lactation, while it may be necessary for normal ovarian function. Most cases of prolactin deficiency are secondary to pituitary tumors, surgery or other pituitary disorders. Isolated idiopathic prolactin deficiency is rare, etiology is unknown, and its clinical manifestations appear in women after delivery due to the absence of puerperal lactogenesis.

**Keywords:** Prolactin; isolated prolactin deficiency; hypophysis; diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La prolactina es esencial para el desarrollo y crecimiento mamario, lactogénesis durante el embarazo, inicio y mantenimiento de la lactancia luego del parto, regulación de la función ovárica cíclica y desarrollo puberal<sup>1</sup>. El papel y la importancia fisiológica y clínica de esta hormona no han sido bien estudiados. No obstante, existe evidencia que su deficiencia posterior a hipofisectomía o por supresión farmacológica produce trastornos menstruales, infertilidad y alactogénesis puerperal<sup>2</sup>.

La deficiencia de prolactina es secundaria a la pérdida funcional de las células adenohipofisarias productoras de prolactina con disminución o ausencia de la hormona en suero. Esta puede ocurrir en asociación con otros defectos hormonales de la hipófisis anterior o de forma aislada secundaria a lesiones cerebrales traumáticas, neoplásicas, autoinmunes, infecciosas y/o vasculares<sup>3</sup>. La deficiencia aislada idiopática de prolactina es rara, su etiología es desconocida y sus manifestaciones clínicas aparecen en mujeres después del parto por ausencia de lactogénesis puerperal<sup>4</sup>. Se presenta un caso de deficiencia aislada idiopática de prolactina.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 22 años quien fue referida a la consulta por alteraciones menstruales post-parto. Refería antecedentes

de embarazo espontáneo, sin hemorragia ni otras complicaciones hace 3 años, sin modificaciones mamarias y con incapacidad absoluta de amamantar durante todo el puerperio. La pubarquia y telarquia fueron a los 14-15 años de edad y la menarquía a los 16 años con ciclos menstruales irregulares tipo oligomenorreicos (ciclos que duraban 35-60 días y sangrado de 4-5 días). Negaba manifestaciones de hipopituitarismo, antecedentes personales de infecciones recurrentes, tuberculosis o enfermedades neoplásicas que pudieran afectar la hipófisis y familiares de alactogénesis, enfermedades autoinmunes o de neoplasias malignas.

En el examen físico el índice de masa corporal fue de 26,3 Kg/m<sup>2</sup> y se palpó tejido mamario bilateral normal. La evaluación ginecológica por palpación demostró que el útero estaba intrapélvico y ambos anexos estaban dentro de límites normales. El desarrollo del vello púbico fue consistente con la clasificación IV de Tanner. Los resultados de las pruebas del campo visual por perimetría automatizada fueron normales. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales. La ecografía transvaginal confirmó que ambos ovarios (ovario derecho media 28 x 27 x 21 milímetros y el izquierdo 30 x 27 x 19 milímetros) y el útero (81 x 55 x 49 centímetros) eran de tamaño y forma normales.

Los resultados de las pruebas hormonales mostraron los siguientes resultados: hormona folículo estimulante 3,9 UI/L (valor normal de 3,5-12,5 UI/L, fase preovulatoria), hormonal

luteinizante 2,5 UI/L (valor normal 2,5–12,5 UI/L, fase preovulatoria), cortisol matutino 495 mmol/L (valor normal 171–585 mmol/L), hormona tiroestimulante 3,0 mUI/L (valor normal 0,4–4,4 mUI/L), T4 libre 15 ng/dL (normal, 8–22 ng/dL), estradiol 45 pg/mL (valor normal superior a 45 pg/mL) y factor de crecimiento tipo I similar a la insulina 18,6 nmol/L ajustados para la edad y sexo (valor normal 9–33 nmol/L). Los valores de prolactina fueron no detectables (valor normal de 2,8–29,2 ng/mL) en cuatro ocasiones con seis semanas de diferencia. Las concentraciones séricas de parathormona, transferrina, fosfatasa alcalina, albúmina, hierro, calcio y fósforo estaban dentro de límites normales. Las concentraciones séricas de progesterona fueron de 12,3 ng/ml (valor normal mayor de 10 ng/mL), lo que indicaba fase lútea media y función ovárica normal.

La resonancia magnética no demostró tumoraciones ni alteraciones estructurales y la hipófisis no presentaba alteraciones. La evaluación de tolerancia glucosada mostró resultados normales. La prueba de estimulación con corticotropina (250 mcg) demostró respuesta normal. Los resultados de la prueba de estimulación hipofisaria con hormona liberadora de tirotrópina (500 picogramos) indicaron aumento de los valores de hormona folículo estimulante, luteinizante y tiroestimulante sin modificaciones de las concentraciones de prolactina, las cuales fueron bajas y no superaron los valores previos. Los resultados de la prueba con metoclopramida intravenosa (10 mg) no demostraron aumento de las concentraciones séricas de prolactina (concentraciones no detectables antes y después de la prueba). La administración de clorpromazina intramuscular (50 mg) tampoco produjo cambios en las concentraciones séricas. El resultado de la determinación de anticuerpos anti-tiroideos (anticuerpos antitiroglobulina < 2 IU/mL y anticuerpos microsomales < 35 UI/mL) fue negativo.

El análisis del ADN de los cinco exones de la prolactina no identificó mutaciones. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de deficiencia aislada de prolactina. No se realizaron

pruebas para determinación de anticuerpos contra prolactina.

## DISCUSIÓN

La prolactina es importante para el desarrollo y crecimiento de las glándulas mamarias, lactogénesis durante el embarazo, inicio y mantenimiento de la lactancia después del parto. Por lo tanto, parece que la alteración de la lactogénesis es consecuencia de su ausencia<sup>3</sup>. Un gran número de los casos de hipoprolactinemia son secundarios a tumores, cirugías u otras patologías hipofisarias en las cuales también están afectadas otras hormonas. La deficiencia aislada idiopática de prolactina es rara, generalmente es detectada en forma accidental y se manifiesta clínicamente como falta de lactogénesis puerperal. Existen informes de alrededor de 10 casos reportados y solo uno de estos casos presentó desarrollo mamario anormal<sup>4,5</sup>. En la paciente de este caso las manifestaciones clínicas fueron de alactogénesis puerperal con desarrollo normal del tejido mamario.

El crecimiento y diferenciación de las glándulas mamarias está controlada por factores de crecimiento y hormonas<sup>1,6</sup>. La morfogénesis en modelos animales muestra que la formación de los brotes terminales durante la pubertad está dirigida por estrógenos y factores de crecimiento epidérmico, crecimiento similar a la insulina 2 y de crecimiento transformante beta<sup>1</sup>. La prolactina actúa en la fase de ramificación ductal y formación de yemas alveolares. Los ratones que carecen de prolactina muestran crecimiento normal y desarrollan un árbol ductal normal. Sin embargo, los conductos no desarrollan estructuras lobulares por lo que estos ratones son completamente incapaces de amamantar<sup>7</sup>.

Existe desacuerdo sobre la posible relación entre la deficiencia aislada de prolactina y sus efectos sobre la fase lútea del ciclo ovárico<sup>8</sup>. El papel de la prolactina al inicio de la pubertad parece diferir entre humanos y animales, ya que existe evidencia de retraso de la pubertad de ratas con hipoprolactinemia<sup>9</sup>. La disminución de

las concentraciones de prolactina inducida por bromocriptina produce alteraciones en la síntesis de progesterona en mujeres normales y acorta la fase lútea en mujeres con hiperprolactinemia<sup>10</sup>. No obstante, algunos estudios han demostrado que solo son necesarias pequeñas cantidades de prolactina para la producción normal de progesterona<sup>2</sup>. Otros estudios indican que mujeres con concentraciones subnormales lograron embarazos sin intervención médica<sup>10</sup>, como se observó en este caso. Se ha descrito que la concentración sérica mínima para el desarrollo y función del cuerpo lúteo normal es cercana a 3 ng/mL<sup>11</sup>.

También se ha informado de aparición familiar de deficiencia aislada idiopática de transmisión genética<sup>12</sup>. Algunas instancias han sido atribuidas a mutaciones dominantes y recesivas del gen para el factor de transcripción pituitaria (POU1F1) que es crítico para la diferenciación de somatotrofos, tirotrofos y lactotrofos<sup>13</sup>. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que la mutación del gen PROP1 puede causar deficiencia de gonadotropina además de deficiencia de somatotropina, hormona tiroestimulante y prolactina<sup>14</sup>. Por lo tanto, la mutación menor o parcial de estos genes puede estar asociada con la aparición de deficiencia aislada de prolactina. Evidencia adicional parece indicar que la alactogénesis puerperal familiar y la deficiencia de prolactina pueden ser inducidas por mecanismos alternativos, como enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Existen informes que proporcionan evidencia de presencia de anticuerpos contra un subconjunto de células productoras de prolactina<sup>5</sup>. En este caso solo se pudieron realizar el estudios parciales de mutaciones genéticas, sin embargo, la paciente carecía de antecedentes familiares de alactogénesis y negaba condiciones adquiridas que pudiesen relacionarse con la aparición de la condición.

El diagnóstico de deficiencia aislada idiopática puede establecerse por bajas concentraciones séricas de prolactina, junto a la ausencia de respuesta a la administración de la hormona liberadora de tirotrópina o medicamentos antidopaminérgicos. Las pruebas de función hipofisaria y las concentraciones séricas de las

otras hormonas hipofisarias deben permanecer dentro de límites normales y mostrar una respuesta normal a las pruebas de estimulación<sup>5</sup>. En el presente caso las concentraciones de prolactina fueron indetectables al momento del diagnóstico y las pruebas de estimulación con metoclopramida no produjeron modificaciones en los valores séricos de prolactina, mientras que las demás hormonas respondieron adecuadamente.

Los diagnósticos diferenciales de la deficiencia aislada idiopática de prolactina son las causas de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, que representan la mayoría de los casos, por causas adquiridas y genéticas. Estas condiciones pueden observarse en patologías de la hipófisis anterior, incluidas lesiones vasculares (necrosis isquémica del síndrome de Sheehan), tumores hipofisarios o paraselares (principalmente adenoma y craneofaringioma no secretores), afecciones inflamatorias (hipofisitis y sarcoidosis) e infecciones (tuberculosis)<sup>2</sup>. Las deficiencias combinadas también aparecen en defectos genéticos de las proteínas G subyacentes y en los factores de transcripción POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, HESX1 y OTX2, que dirigen la diferenciación del linaje de los lactotrofos. El pseudohipoparatiroidismo puede también estar asociado con esta condición, pero las concentraciones séricas normales de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina sérica, junto a la ausencia de deformidades musculoesqueléticas, permiten descartar esta condición<sup>2,3</sup>. No obstante, en este caso la paciente solo mostró alteración de las concentraciones de prolactina, sin alteraciones del resto de hormonas hipofisarias y sin evidencia de alteración de estas hormonas luego de las pruebas de estimulación específicas.

El tratamiento de esta condición es difícil. Algunos investigadores han propuesto el tratamiento con agentes antidopaminérgicos. Estos fármacos inhiben la acción de la dopamina, principal inhibidor de la prolactina. Pero es necesario que las células secretoras estén intactas para aumentar la secreción<sup>3</sup>. Las pacientes con alteraciones menstruales y deficiencia aislada idiopática de prolactina pueden ser tratadas con citrato de

clomifeno<sup>15</sup>. Sin embargo, es probable que esta condición no tenga impacto significativo en la fertilidad, aun con alteraciones ovulatorias<sup>11</sup>.

## CONCLUSIÓN

La deficiencia aislada idiopática de prolactina es una condición rara. El papel de la prolactina en la ovulación humana no está claro, pero su papel dominante es la lactogénesis durante el embarazo y la lactancia después del parto. El reconocimiento de esta condición proporciona información sobre algunos casos de alactogénesis, así como la importancia de medir las concentraciones séricas de prolactina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berryhill GE, Trott JF, Hovey RC. Mammary gland development--It's not just about estrogen. *J Dairy Sci* 2016;99:875-883.
- Kauppila A. Isolated prolactin deficiency. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:31-33.
- Douchi T, Nakae M, Yamamoto S, Iwamoto I, Oki T, Nagata Y. A woman with isolated prolactin deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:368-370.
- Callejas L, Berens P, Nader S. Breastfeeding failure secondary to idiopathic isolated prolactin deficiency: report of two cases. *Breastfeed Med* 2015;10:183. doi: 10.1089/bfm.2015.0003.
- Iwama S, Welt CK, Romero CJ, Radovick S, Caturegli P. Isolated prolactin deficiency associated with serum autoantibodies against prolactin-secreting cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3920-3925.
- Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas* 2004;49:2-15.
- Naylor MJ, Lockfeer JA, Horseman ND, Ormandy CJ. Prolactin regulates mammary epithelial cell proliferation via autocrine/paracrine mechanism. *Endocrine* 2003;20:111-114.
- Mukherjee A, Murray RD, Columb B, Gleeson HK, Shalet SM. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *lin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:743-748.
- Kawagoe S, Hiroi M. Further evidence that prolactin controls the prepubertal sexual development in the female rat. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27:197-200.
- Parsanezhad ME, Alborzi S, Namavar Jahromi B. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptin in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:125-129
- Saito T, Tojo K, Oki Y, Sakamoto N, Matsudaira T, Sasaki T, Tajima N. A case of prolactin deficiency with familial puerperal alactogenesis accompanying impaired ACTH secretion. *Endocr J* 2007;54:59-62.
- Zargar AH, Masoodi SR, Laway BA, Shah NA, Salahudin M. Familial puerperal alactogenesis: possibility of a genetically transmitted isolated prolactin deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:629-631.
- Halász Z. Genetic background of inherited multiple pituitary hormone deficiency. Mutations of PROP1 gene in Hungary. *Orv Hetil* 2011;152:221-232.
- Zhang H, Wang Y, Han L, Gu X, Shi D. A large deletion of PROP1 gene in patients with combined pituitary hormone deficiency from two unrelated Chinese pedigrees. *Horm Res Paediatr* 2010;74:98-105.
- Falk RJ. Isolated prolactin deficiency: a case report. *Fertil Steril* 1992;58:1060-1062.