

## HIPERPROLACTINEMIA EN EL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

DANIEL J. PIETROBELLI<sup>1</sup>, ROSA ARTESE<sup>2</sup>, JUAN E. DUHART<sup>1</sup>, DEBORA KATZ<sup>2</sup>, HAYDEÉ BENENCIA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Quinta Cátedra de Medicina Interna, <sup>2</sup> División de Endocrinología y Neurocirugía, <sup>3</sup> Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires

**Resumen** En su gran mayoría los enfermos portadores de hipotiroidismo subclínico (HScl) son asintomáticos. Sin embargo, hemos tenido la oportunidad de entrevistar a enfermas con dicha patología, con manifestaciones clínicas y bioquímicas del sector lactotrófico adenohipofisario. Para explicar nuestros hallazgos seleccionamos a cinco mujeres con hipotiroidismo estadio I y seis en estadio II, comprobando que a medida que se profundiza la enfermedad, más se altera el eje gonadotrófico. Al resultar tan escasa la información bibliográfica diseñamos una sistemática de estudio de los diversos ejes neuroendocrinos en esta afección, con el fin de excluir otra noxa asociada.

**Palabras clave:** hipotiroidismo subclínico, hiperprolactinemia, tiroiditis, galactorrea, hipogonadismo.

**Abstract** *Hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism.* Most patients with subclinical hypothyroidism are asymptomatic; however, when this disorder is associated with alterations of the lactotroph, clinical and biochemical manifestations are evident, along with involvement of the gonadotrophic function. In this report, we selected 11 women with hypothyroidism, 5 of them in stage I and 6 in stage II. In all of them, the thyroid function was altered while the most affected was the gonadal axis. The available literature on this subject is scarce, so that we propose a systematic investigation in order to exclude other associated disorders.

**Key words:** subclinical hypothyroidism, hyperprolactinemia, thyroiditis, galactorrhea, hypogonadism.

La hiperprolactinemia secundaria al hipotiroidismo primario ha sido reconocida en la literatura médica<sup>1-3</sup>. La prevalencia de la misma oscila entre el 29,5<sup>4</sup> y el 57%<sup>5</sup>. La elevación de la prolactina (PRL) es muy frecuente, máxime si la hipofunción tiroidea es de prolongada evolución.

El hipotiroidismo subclínico (HScl) es definido por el hallazgo de un nivel basal normal de TSH (Estadio I) que hiperresponde a la administración de TRH, o por TSH elevada (Estadio II), con concentraciones de yodotironinas circulantes en cantidades fisiológicas, en ausencia de síntomas evidentes en la mayoría de los casos. Sin embargo, los autores anglosajones desestiman las hiperrespuestas de TSH al TRH cuando la tirotrófina basal es normal, considerando el estado subclínico cuando la TSH tiene cifras basales elevadas<sup>6</sup>. Las etiologías de esta entidad son las mismas que originan el hipotiroidismo clínico.

El objetivo de esta comunicación es destacar la presencia de hiperprolactinemia con galactorrea y alteraciones del ciclo menstrual en el hipotiroidismo subclínico, además de su corrección con levotiroxina.

### Material y métodos

De la población femenina que consultó por galactorrea, oligomenorrea o amenorrea, fueron seleccionadas 11 pacientes con hiperprolactinemia no superior a 60 ng/ml e hipotiroidismo subclínico. Cinco de ellas tenían únicamente galactorrea. Del resto de las pacientes, 2 concurren por oligomenorrea, 2 por oligomenorrea y galactorrea y 2 por amenorrea y galactorrea. Sus edades estaban comprendidas entre los 18 y los 43 años. La presencia de adenomas hipofisarios, ovario poliquístico, patología adrenal, hepática o renal, así como antecedentes de ingestión de antagonistas dopaminérgicos fueron criterios de exclusión. A todas ellas se les evaluó el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo-prolactínico mediante mediciones basales y dinámicas; asimismo, se dosaron anticuerpos antifraccción microsomal tiroidea (AFM). Se determinaron las gonadotropinas en la fase folicular y estradiol y progesterona en los días 14 y 21 del ciclo, respectivamente, en las mujeres eumenorreicas. La región selar fue explorada mediante RMN (pre y post gadolinio intravenoso), resultando normal en los dos grupos. Todas las pacientes recibieron levotiroxina (dosis promedio 100 µg/día), siendo controladas cada treinta días y reevaluadas bioquímicamente al tercer mes. Ninguna abando-

Recibido: 13-XII-1999

Aceptado: 12-I-2001

**Dirección postal:** Dr. Daniel J. Pietrobelli, Quinta Cátedra de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 5950-9100

TABLA 1.- Características bioquímicas y clínicas en las pacientes con hipotiroidismo estadio I

N	Edad	T3 ng/dl	T4 µg/dl	TSH		PRL		AFM	Eje Gonadotrófico	Estradiol/gestrona		Sintomatología
				µUI/ml ingreso	90 días	ng/ml ingreso	90 días			pg/ml	ng/ml	
1	36	106	8.1	3.1	1.4	38	14.7	1:6.400	Normal	135	14.5	Galactorrea
2	30	97	7.6	3.2	0.8	35	4.2	1:1.600	Normal	128	11.2	Galactorrea
3	35	184	6.5	3.1	1.35	29	12.7	1:25.600	Normal	112	9	Galactorrea
4	30	98	7	2	1.1	39.5	8.6	1:1.600	Normal	198	24	Galactorrea
5	18	112	9.1	4.2	1.5	44.3	7.7	1:25.600	Normal	153	12	Galactorrea

TSH: Tirotrófina; PRL: Prolactina; AFM: Anticuerpos antifración microsomal.

no el tratamiento y se les determinó T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH y prolactina mensualmente hasta completar un año. La semiología tiroidea fue normal en el 100% de los casos.

Las determinaciones hormonales se efectuaron con los siguientes métodos: T<sub>3</sub> (normal: 80-200 ng/dl) y TSH (normal: 0,3-5,0 µUI/ml): M.E.I.A (Abbot); T<sub>4</sub> (normal: 4,5-12,5 µg/dl): F.P.I.A (Abbot); AFM (normal: <1/100): Aglutinación (Miles); Prolactina (normal: 3-24 ng/ml): IRMA (DPC); FSH (normal en fase folicular: 2,0-8,0 mUI/ml): IRMA (Serono); LH (normal en fase folicular: 1,5-9,2 mUI/ml): IRMA (Serono); estradiol (normal en pico ovulatorio: 115-400 pg/ml) y progesterona (normal en fase lútea: 2,5-28 ng/ml): RIA (tubo recubierto). La prueba de TRH/TSH se realizó dosando TSH basal y a los 20 y 40 minutos post inyección IV de 200 µg de TRH. El test de TRH/PRL fue hecho con la misma técnica y en tiempos idénticos. La dinámica secretoria de LH y FSH se efectuó dosando las gonadotrofinas basales y a los 30 y 60 minutos de la administración IV de 100 µg de hormona liberadora de gonadotrofinas (Gn-RH).

## Resultados

En las cinco pacientes con galactorrea (Tabla 1) se llegó al diagnóstico de hipotiroidismo estadio I por el comportamiento patológico de la TSH luego de inyectar TRH, (Tabla 1). La dinámica de la PRL en respuesta a la TRH se ve en el mismo gráfico. Las seis últimas enfermas eran hiperprolactinémicas con una respuesta normal de la PRL al TRH y tenían un hipotiroidismo estadio II (Tablas 2, 3). En ambos grupos fueron medicadas con 100 µg/día de levotiroxina y el retorno al eutiroidismo logró la normalización de la función gonadal y de los niveles plasmáticos de prolactina, lo cual eliminó la posibilidad de una autonomía del sector lactotrófico. La galactorrea desapareció entre los días 21 y 35 del inicio del trata-

TABLA 2.- Características bioquímicas y clínicas en las pacientes con hipotiroidismo estadio II

N	Edad	T3 ng/dl	T4 µg/dl	TSH		PRL		AFM	Eje Gonadotrófico	Estradiol Progesterona		Sintomatología
				µUI/ml ingreso	90 días	ng/ml ingreso	90 días			pg/ml	ng/ml	
1	22	130	6.6	8.8	2	48	13	1:25.600	Normal	100	12	Oligomenorrea Galactorrea
2	43	178	7.9	7.5	1.1	37	10	1:6.400	Normal	154	6.8	Oligomenorrea Galactorrea
3	27	105	7.7	7.2	2	36	11	1:25.600	Hipogonadismo Hipogonadotrófico	37	0,5	Amenorrea Galactorrea
4	38	159	7.1	21.4	0.8	58.5	16	1:25.600	Hipogonadismo Hipogonadotrófico	26	0,5	Amenorrea Galactorrea
5	23	120	8.8	6.1	2.5	32	12.7	1:6.400	Normal	123	6.8	Oligomenorrea
6	36	109	6.1	6.4	1.3	39	11.8	1:1.600	Normal	151	7.1	Oligomenorrea

TSH: Tirotrófina; PRL: Prolactina; AFM: Anticuerpos antifración microsomal.

TABLA 3.— Evaluación dinámica de los sectores tirotróficos, lactotróficos y gonadotróficos

HScl	n	TRH/TSH			TRH/PRL			Gn-RH mUI/ml					
		μUI/ml			ng/dl			FSH		LH			
		0'	20'	40'	0'	20'	40'	0'	30'	60'	0'	30'	60'
Estadio I	1	3.1	36	36	38	96	90	3.4	8.8	6	3.3	18.1	15.2
	2	3.2	45	40	35	70	76	2.5	16.1	15.3	3.2	19.9	18.3
	3	3.1	54	54	29	196	91	5.7	12.2	12	7.6	26	23
	4	2	49	38	39.5	126	100	7	16	13	10.5	27	27
	5	4.2	60	53	44.3	91	82.5	1.2	5	5	1.9	12.6	8
Estadio II	1	8.8	44	31	48	178	151	4.5	19	11	6.5	49	32
	2	7.5	55	40	37	164	147	2	17	23	1.8	22	20
	3	7.2	66	54	36	125	119	0.8	1.2	1.3	1.2	1	1.3
	4	21.4	158	146	58.5	157	150	1.8	3	3	1	1.8	1.4
	5	6.1	48	63	32	88	84	6.6	19.9	14.6	3.4	27	23
	6	6.4	39	36	39	76	70	1.7	18.8	15	2	13.1	12

HScl: hipotiroidismo subclínico.

TRH/TSH: test de TRH (hormona liberadora de TSH)/tirotrófina.

TRH/PRL: test de TRH/prolactina.

Gn-RH/FSH: Prueba de la hormona liberadora de gonadotropinas/ hormona folículoestimulante.

Gn-RH/LH: Prueba de la Gn-RH/hormona luteinizante.

miento y el sangrado menstrual ocurrió entre los días 33 y 40. Ninguna padeció efectos adversos con la medicación. La totalidad de la población estudiada era portadora –presuntamente– de una tiroiditis autoinmune, a juzgar por los títulos de los anticuerpos antitiroideos (Tabla 2).

## Discusión

Se admite que el 98% de los hipotiroidismos son primarios y el 70% de éstos son subclínicos. Su prevalencia se estima entre 2,5 y 10,4%, se incrementa con la edad y es más frecuente en la mujer que en el hombre (20:1)<sup>7</sup>.

La hiperprolactinemia, anovulación y fase lútea inadecuada son frecuentes en el hipotiroidismo francamente manifiesto<sup>8</sup>, sin embargo, las comunicaciones que encontramos acerca de la repercusión en el sector lactotrófico adenohipofisario en los estadios I y II fueron escasas<sup>9-10</sup> sobre todo en el HScl estadio II con oligomenorrea, amenorrea e hipogonadismo hipogonadotrófico, estimado por los reducidos niveles circulantes de LH y FSH basales e hiporrespuesta a la prueba de estimulación con Gn-RH y la escasa concentración plasmática de estradiol y progesterona, todo lo cual puede estar relacionado con la profundización del hipotiroidismo.

Sospechamos que la frecuencia de alteraciones neuroendocrinas en los hipotiroidismos subclínicos debe ser mucho mayor. Creemos que existe una subestimación de esta patología. En las pacientes con una prolactinemia no mayor a 60 ng/ml, galactorrea y/o alteraciones del eje gonadotrófico se debe descartar el hipotiroidismo subclínico. Desestimar esta realidad contribuye a la pobreza casuística y al error clínico. Es nuestra intención contribuir con los datos recogidos y sistematizados al estudio de una afección muy frecuente pero insuficientemente documentada y, a menudo, medicada sin necesidad.

## Bibliografía

1. Honbo KS, Van Herle AJ, Kellet KA: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med* 1978; 64: 782-7.
2. Molitch ME: Pathologic hyperprolactinemia. In: Veldhuis JD, editor. *Endocrinol Metab Clin North Am (Neuroendocrinology I)*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. p. 877- 901.
3. Semple CG, Beastall GH, Teasdale G, Thomson JA: Hypothyroidism presenting with hyperprolactinaemia. *Br Med J* 1983; 286: 1200-1.
4. Chadli M, Chaieb L, Makhlof M, Zebidi A, Djaidane A: L'hyperprolactinémie dans l'hypothyroïdie primaire. *La Tunisie médicale* 1989; 67: 17-21.

5. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD: Robustness of the male lactotropic axis to the hyperprolactinemic stimulus of primary thyroidal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 559-64.
6. Niepomniszcze H, Stringa De Muzzio I, Ferreiro L: La prueba de TRH - TSH. Cuándo sí y cuándo no? *Rev Arg Endocrinol Metab* 1994; 31: 79-84.
7. Helfand M, Crapo LM: Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1990; 112: 840-9.
8. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN: Female infertility: causes and treatment. *Lancet* 1994; 343: 1539-44.
9. Shilo S, Hirsch HJ: Compensated hypothyroidism presenting with galactorrhoea. *J Intern Med* 1990; 228: 197-8.
10. Olive KE, Hennessey JV: Marked hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2278-9.

-----

*The most accomplished way of using books at present are twofold: either, first, to serve them as men do of lords, - learn their titles exactly and then brag of their acquaintance; or, secondly, which is, indeed, the choicer, the profounder and politer method, to get a thorough insight into the index, by which the whole book is governed and turned, like fishes by the tail. For to enter the palace of learning at the great gate requires an expense of time and forms, therefore men of much haste and little ceremony are content to get in by the back door.*

La más cumplida manera de manejar los libros hoy en día, tiene dos procedimientos: el primero es hacer con ellos lo que se hace con los grandes señores - aprender exactamente sus títulos y luego jactarse de que se les conoce; el segundo, que en verdad es el más excelente, profundo y correcto, consiste en dirigir una mirada escudriñadora en el índice, por el que todo el libro se rige y mueve, igual que el pez, por la cola. Porque entrar en el palacio de la sabiduría por la puerta grande requiere un gasto muy considerable de tiempo y ceremonias, por lo cual las personas que tienen mucha prisa y pocas ganas de ceremoniales se contentan con meterse dentro por la puerta trasera.

Jonathan Swift (1667-1745)

*A tale of a Tub: a digression in praise of digressions*