

## EDITORIAL

# PROLACTINA

B. REYES

Dentro del cuadro general de las hormonas hipofisarias, la prolactina (PRL) representa un caso especial; a pesar de ser posiblemente la más antigua de estas hormonas, fue la última en ser identificada en el ser humano; mientras todas las demás son básicamente controladas mediante un estímulo hipofisario, la PRL es controlada a través de una inhibición hipotalámica y, si los cuadros clínicos relacionados con el exceso de otras hormonas hipofisarias son raros, la hiperprolactinemia es una de las entidades más frecuentes en endocrinología.

Parece ser que la prolactina derive de un péptido primordial mediante su multiplicación por cuatro, y que a su vez tanto la hormona de crecimiento (HC) como la somatotrofina placentaria (HPL) deriven filogenéticamente de la PRL (Figura 1). La similitud en la estructura de estas tres hormonas es muy grande y la mayor diferencia entre la PRL y las otras dos es la existencia

de un puente disulfuro adicional en la parte inicial de la molécula; esta similitud fue la razón por la cual su aislamiento fue una obra tan difícil (1).

Para el clínico, ocupado diariamente en manejar apendicitis, abscesos hepáticos y pacientes diabéticos, no puede tener mayor interés ocuparse en estudiar qué papel puede desempeñar una hormona en animales diferentes del hombre; éste es, sin embargo, un tema apasionante al cual han dedicado su vida muchas personas. En el caso de la PRL su acción en un pequeño reptil, el *Diemictylus vididescens*, o más simplemente la lagartija, podría darle a uno una idea de o cuál debe ser su papel en el comportamiento humano; después de

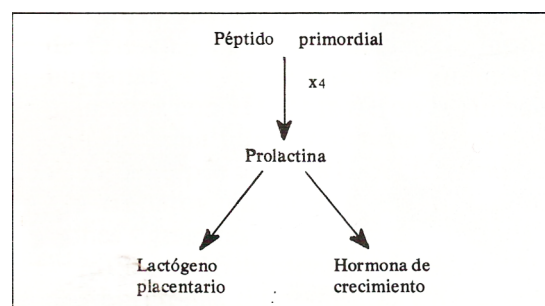


Figura 1. Relaciones entre PRL, HC y HPL.

---

Dr. Bernardo Reyes Leal: Profesor Asociado, Jefe Sección de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. E.

Solicitud de separatas al Dr. Reyes.



Figura 2. Juno y la vía láctea.



Figura 3. La mujer barbuda, de Ribera.

nacer en el agua y de su metamorfosis, la lagartija comienza la fase terrestre de su vida la cual dura tres años; luego, los animales vuelven al agua (water-drive syndrome), presentan cambios marcados de la piel y comienza la etapa de reproducción. Si los animales son hipofisectomizados, no vuelven al agua ni se reproducen; pero si se les administra PRL, así sea de otra especie animal, su morfología y conducta son normales (2). El estudio de las acciones de la PRL en el ser humano apenas comienza y en ningún caso debe limitarse a su acción lactogénica.

## HISTORIA

Volvamos atrás y tratemos de reconstruir los pasos que condujeron a la situación actual. Para ser más claros, podemos subdividir esta evolución en tres campos: la historia clínica, la historia histológica y la historia bioquímica.

**Historia clínica.** Existe la noción muy clara de que las observaciones de los trastornos de la lactancia son muy antiguos e inclusive fueron trasladadas a la mitología: Juno, nulípara, presentó la secreción láctea que dio origen a la "vía láctea" (Figura 2). En 1631, Ribera recibió la orden del Virrey de Nápoles de ilustrar el caso de la mujer barbuda (Figura 3).

La primera observación científica concreta fue la de Chiari, quien en 1845, describió la aparición después de un parto de galactorrea, amenorrea y trastornos neuróticos en varias mujeres (3); mucho más tarde, en 1885, Frommel describió un cuadro similar (4) razón por la cual se le dio a esta situación el nombre de síndrome de Chiari-Frommel.

No pude encontrar, hasta el año de 1932, ninguna descripción similar; sin embargo, deben existir casos publicados en ese período de tiempo sobre asociación de galactorrea con acromegalia. De otra manera no se puede explicar el interés que

se le dio a la descripción de Krestin (5) de dos mujeres con síndrome galactorrea-amenorrea (SGA), tumores hipofisarios y sin acromegalia, lo cual hacía pensar en la existencia en el ser humano de dos hormonas separadas, una con acción sobre el crecimiento y otra con propiedades lactogénicas.

En marzo de 1953, Argonz y Del Castillo (6), describen cuatro mujeres, no puérperas, sin tumor hipofisario y con SGA típicos. Ocho meses más tarde aparece la observación de Forbes y Albright (7) sobre ocho mujeres con SGA y tumores hipofisarios.

Vale la pena anotar que en diciembre de 1955, en el primer número de la revista de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, Mendoza-Hoyos (8) publicó el primer caso descrito en Colombia; en la discusión evoca muy claramente la posibilidad de un origen hipotalámico.

Desde esa época las descripciones de SGA se han multiplicado; en el hospital San Juan de Dios de Bogotá comenzamos a interesarnos en este síndrome hacia mayo de 1978; ya hemos estudiado 1.020 pacientes y hallado hiperprolactinemia en 216.

**Historia histológica.** Debemos citarla, no solamente por el aporte que la histología hizo en el tema que nos ocupa, sino para insistir en el papel desempeñado por la Facultad de Medicina de la Universidad Libre de Bruselas, la cual fue la que abrió los ojos de la comunidad científica sobre la existencia de la PRL como hormona aislada en el ser humano y, a través de ella, sobre las relaciones hipotálamo-hipofisarias.

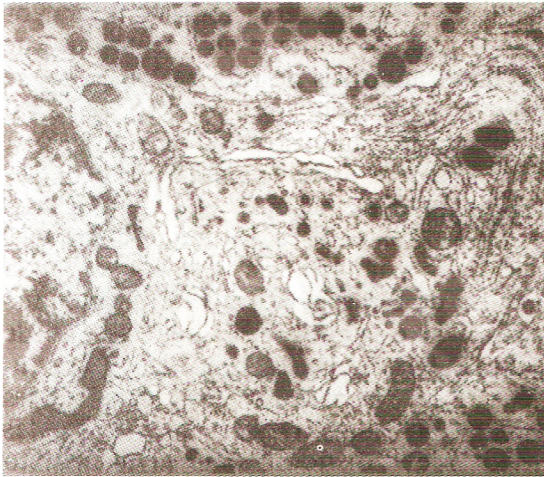
El origen de estos estudios fue la observación original de Mme. Lacour, en 1950 (9), sobre la existencia en la hipófisis de rata de un tipo de célula acidófila, cuya morfología era diferente de las que se consideraba secretaban la hormona de cre-

cimiento. Esta observación era de mayor importancia si se tiene en cuenta que fue hecha en hipófisis de rata en las cuales se ensayaba inducir un proceso tumoral mediante la administración de estrógenos. Herlant y Pasteels identificaron estas células con las halladas en diferentes especies animales y en la mujer durante el embarazo y la lactancia; así, desde 1960 la escuela de Bruselas afirmó en forma indiscutible la existencia en el ser humano de células hipofisarias eosinófilas que sintetizan una hormona con propiedades galactogénicas independientes de las células productoras de hormona de crecimiento (Figuras 4 y 5). La misma escuela describió luego en detalle, la evolución de este tipo de células en la hipófisis de la mujer embarazada, su aparición entre el segundo y tercer mes de embarazo, la existencia de cordones celulares hacia el séptimo, y la invasión prácticamente total de la glándula durante el noveno mes. Todos estos hallazgos fueron confirmados más tarde por inmunofluorescencia (10, 11).

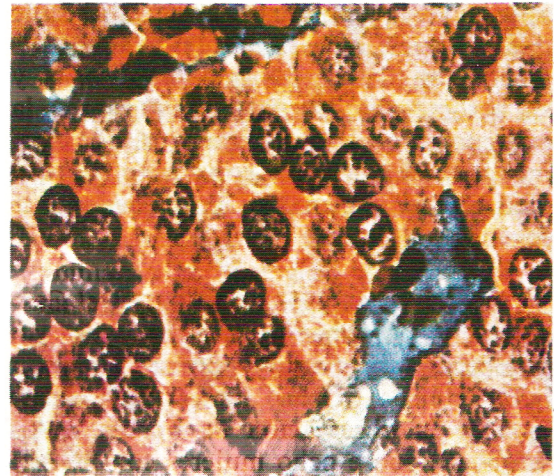
**Historia bioquímica.** Hacia 1928, Stricker produjo lactación en la rata por la administración de extractos, "hipofisarios"; en 1931, Riddle observó el aumento del buche de la paloma después de la misma administración (este hecho fue usado hasta 1970 como medio biológico para conocer los niveles de PRL) y sugirió el nombre de prolactina.

La existencia de PRL en forma ya definitiva fue establecida por los trabajos de Friesen y col. (12), incubando hipófisis humanas en presencia de aminoácidos marcados con H<sup>3</sup>, obtuvieron la síntesis de una proteína que precipitaba en presencia de anticuerpos anti-PRL. Al término de estos trabajos plantearon las tres conclusiones siguientes:

- a) la hipófisis humana sintetiza y libera dos hormonas diferentes, la PRL y la hormona de crecimiento;
- b) estas, hormonas son diferenciables inmunológicamente; y



*Figura 4. Célula de prolactina: formación de gránulos irregulares. La célula vecina presenta granulaciones redondas de hormona del crecimiento. (Tomado de M. Herlant y J. L. Pasteels).*



*Figura 5. Coloración de eritrosina y orange G: las células de prolactina se observan de color amarillo, mientras las de hormona de crecimiento se observan en rojo. (Tomado de M. Herlant y J. L. Pasteels).*

c) la PRL humana tiene propiedades inmunológicas cruzadas con la PRL de otras especies.

Estos datos fueron ampliados y confirmados mediante la incubación de hipófisis humanas de pacientes acromegálicos o con SGA.

No podemos dejar de citar los trabajos de Frantz y Kleinberg (13) quienes, usando un bioensayo de enorme sensibilidad que les permitía detectar hasta 5 ng de PRL, demostraron su existencia en plasma humano, independientemente de la concentración de la hormona de crecimiento.

Y entonces vino lo esperado: la descripción por Bryant y Greenwood (14) de un radioinmunoensayo específico para PRL. Es muy interesante anotar que, después de varios fracasos, tal éxito pudo ser logrado gracias al envío de PRL humana, en cantidades suficientes y de gran pureza, por parte de Pasteels quien la había obtenido a partir del cultivo de hipófisis humanas fetales.

## CONTROL DE LA SECRECIÓN

Ninguna hormona, como dice Schwartz (15), adquiere ciudadanía mientras no se conoce su mecanismo de control. En el caso de la PRL, éste representa la puerta de entrada al estudio de uno de los capítulos más importantes de la endocrinología, la neuroendocrinología.

En forma semejante a su gemela la hormona de crecimiento, la PRL no tiene como órgano blanco una glándula periférica capaz de producir, bajo su acción, una hormona determinada; que se sepa, la glándula mamaria no produce tal tipo de sustancia y, por lo tanto, su comunicación retrógrada con la hipófisis no parece ser de naturaleza hormonal. No existe el mecanismo de retroalimentación que conocemos para las demás hormonas hipofisarias.

**Factor inhibidor de prolactina.** (PIF: prolactin-inhibiting factor). Una vez más fue una observación hecha por un profesor de la Universidad de Bruselas, el Dr. Declin (16), la que abrió el camino para el es-

tudio de las relaciones hipotálamo-hipofisarias. Al trasplantar la hipófisis de ratas a la cápsula renal observó que, a pesar de guardar su integridad anatómica, dichas hipófisis presentaban un solo tipo de células, similar al observado en la hipófisis de ratas embarazadas. Esta observación precisaba la influencia del hipotálamo sobre la diferenciación celular y su funcionamiento normal. Harris y Jacobsohn (17) y Nikitovitch-Winner y Everett (18) observaron el retorno a la estructura normal una vez la glándula volvía a ser situada en la silla turca. Everett, en 1954 (19), anotó también el hecho de que la hipófisis transplantada era capaz de mantener un cuerpo lúteo en forma indefinida (de allí el nombre de luteotrofina).

La secreción hipofisaria de PRL y el efecto inhibitorio ejercido por el tallo pituitario fueron confirmados mediante el estudio de los niveles de PRL en pacientes que habían sido sometidos a sección de dicho tallo (20).

Una vez aceptada la existencia de factores hipotalámicos que regulan la actividad hipofisaria comenzó la gigantesca tarea de su aislamiento e identificación a la cual están ligados los nombres de Guillemin y Schally. Así se identificaron la TRH (21), la FSH-LH-RH (22), la somatostatina (23) y el CRF (24). En cuanto al PIF" se refiere, todo hace pensar que es idéntico a una de las monoaminas neurotransmisoras, la DOPA o dopamina (Figura 6). Hay una serie de argumentos

que permiten afirmar: la observación inicial de Kanematsu y col. (25) en 1963, de que la secreción láctea de las conejas es estimulada por la administración de reserpina, sustancia que depleta el hipotálamo de catecolaminas, fue confirmada por van Maanen y Smelik (26) en 1968, quienes observaron la inhibición de la secreción de prolactina por hipófisis incubadas en presencia de DOPA. El mecanismo inhibitorio es pues dopaminérgico. El hallazgo de terminales dopaminérgicos en la eminencia media (27) y de receptores para DOPA en las células hipofisarias productoras del PRL (28), acaban de confirmar que el PIF y la DOPA son la misma sustancia. Las sustancias que actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos, como las fenotiazinas, estimulan la producción de PRL.

Distinto de la acción inhibitoria del PIF, pero posiblemente relacionada con ella, es el efecto de la estimulación del pezón sobre la secreción de PRL; tal hecho es fácilmente verificable durante el postparto, una vez que los niveles de estrógenos han caído, la secreción láctea es mantenida por la succión del pezón (29). Fuera del embarazo, la estimulación del pezón causa en la mujer un rápido aumento del nivel basal de 10 ng/ml a 100 ng/ml y en el hombre también aumentan los niveles basales aun cuando en menor cuantía (30). Es indiscutible que al lado del estímulo del pezón propiamente dicho existe un factor psíquico, puesto que el aumento es mucho mayor cuando el estímulo es hecho por una persona del sexo opuesto. Todo esto lleva a la comprensión de los trastornos de la libido que se observan en los cuadros clínicos relacionados con alteraciones en los niveles de PRL.

Además de la acción inhibitoria del PIF y del papel del estímulo del pezón, es obvia, pero no clara, la relación entre nivel estrogénico y secreción de PRL. A pesar de que la administración o el nivel elevado de estrógenos, como en el embarazo, estimula

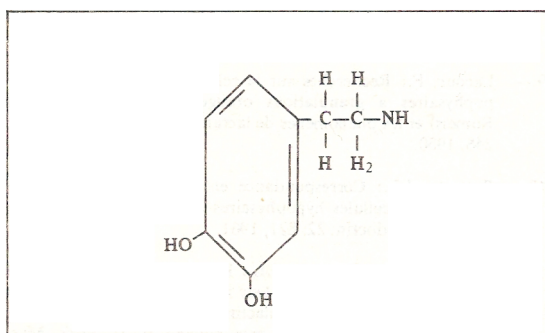


Figura 6. Dopamina.

la secreción de PRL, el exceso de PRL conduce a una atrofia genital y a un descenso en los niveles de estrógenos, como en el caso del SGA (31-33). La situación, por lo tanto, es confusa. Puede tratarse de un antagonismo periférico entre PRL, FSH y LH o bien de una acción central dopaminérgica sobre la secreción de FSH y LH.

Por último, pero no menos importante sobre todo en nuestro país, el TRH (thyroid-releasing hormone) estimula la liberación de PRL (34). No se puede afirmar que se trate del factor liberador de PRL, pero existiendo situaciones clínicas muy frecuentes en las cuales el TRH está aumentado, el exceso de secreción de PRL con un cuadro muy semejante al SGA puede estar relacionado simplemente con un hipotiroidismo primario (35).

### CLINICA

El cuadro clínico de la hiperprolactinemia se manifiesta más frecuentemente por la aparición de un cuadro clásico de galactorrea y amenorrea. Generalmente la galactorrea precede varios años a la amenorrea y se acompaña de disminución de la libido. Fuera del hipotiroidismo primario, el cual debe ser siempre considerado como una causa posible y descartando la ingestión de drogas antidopaminérgicas, la existencia de un microadenoma hipofisario, muchas veces indetectable por las placas de silla turca y aún por las tomografías, es posiblemente la causa más frecuente de hiperprolactinemia. La dosificación de PRL plasmática por radioinmunoensayo, técnica sencilla y de gran precisión, debe ser siempre solicitada pues aporta datos mucho más precoces que las técnicas radiológicas; se considera anormal cualquier valor superior a 15 ng/ml.

El futuro seguramente mostrará que el exceso de PRL está relacionado con la existencia de otros cuadros clínicos tales como

los trastornos de la libido, la esterilidad femenina con ciclos anovulatorios y el síndrome de Stein-Leventhal.

El diagnóstico de este cuadro clínico, de mucho mayor frecuencia de lo creído usualmente, es de suma importancia, teniendo en cuenta que la administración de agentes dopaminérgicos, de los cuales el más usado es la 2-bromo-ergocriptina, trae una desaparición rápida de la sintomatología y el restablecimiento de una función ovárica normal.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Niall, H.D., Hogan M.L., Sauer, R., Roseblum, KY. and Greenwood, F.C.: Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormones; evolution from a primordial peptide by gene replication. Proc. Nat. Acad. Sc. 68: 866. 1971.
- 2.— Grant, W.C. Jr.: A test for prolactin using the hypophysectomized eft phase of *Diemictylus viridescens*. Endocrinology 64: 839, 1959.
- 3.— Chiari, J.B.: Bericht über die in den Jahren 1848 bis inclusive 1851 an der gynäkologischen abteilung in wien beobachteten frauenkrankheiten. In engern sinne des wortes in klinik der geburtshilfe und gynäkologie. pp. 362-415. Chiari, J., Brand, C., Spaeth, S., Erlangen, Verlag Vorn Ferdinand. Enke., 1955.
- 4.— Frommel, R.: Ztschr. Geburtsh. u Gynaek. 7: 305, 1882.
- 5.— Krestin, D.: Spontaneous lactation with enlargement of pituitary with a report of two cases. Lancet I: 928-930, 1932.
- 6.— Argonz, J. and Del Castillo, E.B.: A syndrome characterized by estrogen insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotrophins. J. Clin. Endocr. 13: 79, 1953.
- 7.— Forbes, A.P., Henneman, P.H., Griswold, G.C. and Albright, F.: Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH. Comparison with acromegaly and normal lactation. J. Clin. Endocr. 14: 265, 1954.
- 8.— Mendoza-Hoyos, H.: Un síndrome caracterizado por amenorrea, galactorrea, insuficiencia estrogénica y gonadotropina urinaria moderadamente disminuida. Rev. Soc. Col. Endocrinol. 1: 73, 1955.
- 9.— Lacour, F.: Recherches sur la relation entre les cellules hypophysaires a granulations orangees (cellules epsilon de Romeis) et les phenomenes de lactation. C. R. Soc. Biol. 144: 248, 1950.
- 10.— Pasteels, J.L.: Correspondance entre les granulations specifiques des cellules hypophysaires de lactation et la prolactine. Ann. Endocrin. 22: 821. 1961.
- 11.— Herlant, M. et Pasteels, J.L.: Les cellules productrices de prolactine, la regulation de leur secretion et leur role dans les adenomes secretant. La prolactine in les adenomes hypophysaires - endocrinopathies et immunologie. p. 21. Paris, MassonsEd., 1971.

- 12.— Friesen, H., Guyda, H. and Hardy, J.: Biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 31: 611, 1970.
- 13.— Frantz, A.G. and Kleinberg, D.L.: Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science* 170: 745, 1970.
- 14.— Bryant, G.D. and Greenwood, F.C.: The concentrations of human prolactin in plasma measured by radioimmunoassay: experimental and physiological modifications in lactogenic hormones. *Ciba Foundation Symposium*, p. 197. Wolstenholm, G.E.W. and Knight, L. editors, 1952.
- 15.— Schwartz, T.B.: What you always wanted to know about prolactin. *1973 Yearbook of Endocrinology*, p. 7. Chicago, Yearbook publishers, 1973.
- 16.— Desclin, L.: A propos du mécanisme d'action des estrogènes sur le lobe antérieur de l'hypophyse chez le rat. *Ann. Endocr. (Paris)* 11: 656, 1950.
- 17.— Harris, G.W. and Jacobsohn, D.: Functional grafts of the anterior pituitary gland. *Proc. Roy. Soc. B.* 139:263, 1952.
- 18.— Nikitovitch-Winner, M. and Everett, J.W.: Histo-cytologic changes in grafts of rat pituitary in the kidney and upon re-transplantation. *Endocrinology* 65: 357, 1959.
- 19.— Everett, J.W.: Luteotrophic function of autografts of the rat hypophysis. *Endocrinology* 54: 685, 1954.
- 20.— Turkington, R.W., Underwood, L.W. and van Wyck, I.J.: Elevated serum prolactin levels after pituitary stalk section in man. *N. Engl. J. Med.* 285: 707, 1971.
- 21.— Studer, R.O.: Chemistry of TRH. *Front. Hormones Res.* 1:4, 1972.
- 22.— Schally, A.V., Kastin, A. J. et al.: Hypothalamic follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), regulating hormone: structure, physiology and clinical studies. *Fertility and sterility* 22: 703, 1971.
- 23.— Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R. et al.: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179: 77, 1973.
- 24.— Lynangrover, J.R. et al.: Physiologic regulation of tissue CRF. *Neuroendocrinology* 13: 234, 1973.
- 25.— Kanematsu, S., Hilliard, J. and Sawyer, C.H.: Effect of hypothalamic lesions on pituitary prolactin in the rabbit. *Endocrinology* 73: 345, 1963.
- 26.— van Maanen, J.H. and Smelik, P.G.: Induction of pseudopregnancy in rats following local depletion of monoamines in median eminence of the hypothalamus. *Neuroendocrinologie* 3: 177, 1968.
- 27.— Hockfelt, T. and Fuxe, K.: On the morphology and neuroendocrine role of the hypothalamic catecholamine neurons. In: *Brain endocrine interaction: Structure and function*, pp. 181-223. Knigge, K.M., Scott, D.E. and Weindl, A., 1972.
- 28.— Kimura, H. and MacLeod, R.M.: Dopamine receptors and the regulation of prolactin secretion. Abstract 87. Programs of the 57th. Annual Meeting of the Endocrine Society. New York, 1975.
- 29.— Noel, G.L., Suh, H.K. and Frantz, A.G.: Prolactin release during nursing and breast stimulation in post-partum and non-post-partum subjects. *J. Clin. Endocr. and Metab.* 38: 413, 1974.
- 30.— Kolodny, R.C., Jacobs, L.S. and Daughaday, W. H.: Mammary stimulation cause prolactin secretion in non-lactating women. *Nature* 238: 284, 1972.
- 31.— Freeman, M.E., Reichert, L.E. Jr. and Neill, J.D.: Regulation of proestrus surge of prolactin secretion by gonadotrophin and estrogens in the rat. *Endocrinology* 90: 232, 1972.
- 32.— Yen S.S.C., Ehara, Y. and Siler, T.M.: Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. *J. Clin. Invest.* 52:652, 1974.
- 33.— Fang, V.S., Repetoff, S. and Rosenfield, R. L.: Hypogonadism induced by a transplantable, prolactin-producing tumor in male rats. Hormonal and morphological studies. *Endocrinology* 95:991, 1974.
- 34.— L'Hermite, M., Vanhaelst, L., Copinschi, G., Leckercq, R. Goldstein, J., Bruno, O.D. and Robyn, C.: Prolactin release after injection of thyrotrophin-releasing hormone in man. *Lancet* 1: 763, 1972.
- 35.— Onishi, T., Mikai, K., Aono, M.D., Shioji, T., Yamamoto, T., Okada, Y. and Kumahara, Y.: Primary hypothyroidism and galactorrhea. *Am. J. Med.* 63: 373, 1977.