

GALACTORREA E HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO EFECTO DE LA 2 α BROMOCRIPTINA

José L. Cevallos*, Mariela Bajares**, Otto Rodríguez#, Magdalena Jahn*,
Mariana Luco*, Magaly López*, y Valentina Wallis*

* Laboratorio de Investigaciones Clínicas, y Servicios de Ginecología de las Escuelas de Medicina ** Luis Razetti y # José M. Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Apartado 3007, Caracas 1010-A, Venezuela.

RESUMEN

El hipotiroidismo ha sido mencionado como una de las causas del Síndrome Galactorrea-Hiperprolactinemia, sin embargo, la galactorrea en pacientes mixedematosos es raramente observada, lo cual nos induce a proponer que solo el hipotiroidismo leve o subclínico, debería ser mas frecuentemente asociado con esta situación. Se estudiaron 24 pacientes del sexo femenino con galactorrea, clínicamente eutiroides. Fueron estudiadas clínicamente, radiológicamente (cráneo), y se midieron el Índice de Tiroxina libre (IT4L), Prolactina (PRL), LH y FSH en condiciones basales y después de estimulación con TRH y LHRH, al comienzo del estudio y después de 30 días de tratamiento con 5 mg/diarios de bromocriptina.

Cinco pacientes fueron inicialmente excluidos del estudio porque tenían microadenoma pituitario, de los restantes 19 pacientes, 15 (79%) tenían baja línea IT4L ($6,5 \pm 1,8$ ng/dl), bocio pequeño, o ambas condiciones. La galactorrea era variable desde el grado I hasta el IV.

Los niveles basales pre-tratamiento de TSH: 3.1 ± 1.6 uU/ml, LH: 12.5 ± 9 mU/ml y FSH: 6.5 ± 3.7 mU/ml estaban entre los límites normales, pero PRL: 31 ± 2.6 ng/dl, estaba elevado. Después que los niveles TRH, TSH aumentaron 4 veces en 20 minutos: 18.3 ± 13.3 y PRL aumentó 3 veces: 92 ± 48 , lo mismo pasa después de la prueba LHRH, con LH a 30: 47.4 ± 32.6 y FSH: 13.9 ± 7.4 .

Los valores basales y de estimulación después del tratamiento de TSH, LH y FSH no fueron significativamente diferentes de los anteriores, pero los valores PRL: basal 13.1 ± 14.3 , 20: 54.8 ± 50.5 , 60: 25.38 ± 24.8 si fueron todos diferentes ($p < 0.05$).

Se concluye que 1) el hipotiroidismo subclínico, por lo menos en nuestra serie, es una condición común en el Síndrome galactorrea, lo cual debe descartarse como una prioridad en tales casos. 2) las pruebas dinámicas con LHRH para LH, y FSH no son de gran utilidad en el estudio de galactorrea, pero las pruebas TRH para TSH y PRL, por el contrario, son de mucha utilidad. 3) la bromocriptina es una droga muy efectiva para controlar la galactorrea.

INTRODUCCION

El hipotiroidismo se menciona entre las causas de hiperprolactinemia con o sin galactorrea, pero por el contrario, la galactorrea no se describe como un hallazgo frecuente en el mixedema, lo cual induce a pensar al clínico que en la asociación Galactorrea-Hipotiroidismo, este último debe ser de intensidad moderada o incluso subclínico. A fin de analizar esta hipótesis, se estudió la función tiroidea en todo paciente de las consultas de ginecología o endocrinología, en quienes se demostrara la presencia de Galactorrea, independientemente de que ese hubiera sido o no su motivo de consulta, repitiéndose luego de la administración de Bromocriptina.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 24 pacientes de sexo femenino cuyas edades oscilaban entre los 19 y 41 años y cuyo motivo de consulta era Oligo-amenorrea, infertilidad o Galactorrea pero no patología tiroidea alguna que presen-

taban invariablemente al exámen físico Galactorrea, condición indispensable para ingresarlas al estudio.

En la historia clínica se hizo énfasis en la administración previa de medicamentos prolactigénicos, constatándose la no existencia de los mismos y funcionalmente los pacientes eran eutiroides.

Al examen físico se precisaron: 1) el tamaño de la tiroides por palpación, expresándose en "n": Factor de estimación del aumento de tamaño de la glándula con respecto al normal, entendiéndose por "in", un tamaño normal de adulto con un peso aproximado de 20 gr. 2) la intensidad de la galactorrea, expresada en una escala semicuantitativa del 1 al 4, (grado 1: muy pequeñas gotas de leche a la expresión del pezón y grado 4: galactorrea espontánea). Los estudios radiológicos consistieron en Radiografía antero-posterior y lateral de cráneo y Tomografía convencional de Silla Turca, cuando la prolactinemia basal era mayor de 50 ng/ml.

Los estudios hormonales consistieron en 1) Índice de Tiroxina libre sérica (Tiroxina "Normalizada"), (IT4L) por Radioenlace competitivo (CPB), según el método de Murphy-Patte (11), modificado por Ashkar (1), 2) Hormona tiroestimulante (TSH) y Prolactina (PRL) séricas, por RIA, empleando reactivos de Abbott Lab, North Chicago USA y 3) Hormonas Luteo y Folículo estimulante (LH y FSH) plasmática por RIA, con reactivos de BIO-RIA, Montreal, Canadá. Cuando se practicaron mediciones hormonales en condiciones de ayuno, a las 8:00 am, y luego de la 1) estimulación con Hormona liberadora de TSH (TRH Cortesía de Hoffman La Roche & Co. Basilea. Suiza y Lab. Roche de Venezuela. Caracas), 200 ug/IV en un bolo, tomando muestras de sangre a los 20 y 60 minutos, para la determinación de TSH y PRL séricas y 2) estimulación con Hormona liberadora de LH-FSH (LHRH Cortesía de Laboratorios Sandoz Venezuela, S.A. Caracas. Venezuela), 100 ug/IV en un bolo, tomando muestras de sangre a los 30 y 60 minutos, para la determinación de LH y FSH plasmática. Idénticos estudios se practicaron luego de la administración oral, durante 30 días de 5 mg diarios de Bromocriptina, distribuidos en dos tomas, cada 12 horas.

El análisis estadístico consistió en la determinación del promedio - 1 desviación estandar ($\bar{X} \pm 1DS$), y el valor de significancia se calculó de acuerdo con la prueba "t" de Student.

RESULTADOS

De los 24 casos estudiados, 5 tenían microadenoma hipofisario prolactigénico, demostrados radiológicamente, y con niveles basales de Prolac-

tina mayores de 100 ng/ml, de estos 5 casos, 3 tenían bocio 1,5 con IT4L normal, uno no presentaba bocio, y el otro no presentaba patología tiroidea alguna, pero tenía una IT4L de 5,1 ug/dl, siendo los valores normales de 5,13 - 11 ug/dl, ($\bar{X} \pm 2DS$). No obstante estos 5 casos fueron excluidos por tener otra causa definida de galactorrea, distinta a la patología tiroidea en estudio, quedando 19 casos analizados.

Estudio clínico Pretratamiento con Bromocriptina: (Tabla I)

TABLA I
CONDICIONES PRETRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA

Menstruaciones	Regulares		Oligo- Amenorrea		Total (n)
	13		6		
Galactorrea (Grado)	I	II	III	IV	19
	2	7	8	2	
Tiroides (Normal): 1n + 20gr)	1 n	1,5 n	2 n		19
	11	7	1		

Trece pacientes menstruaban regularmente y 6 pacientes tenían 4 meses o mas sin menstruar, dos pacientes tenían una Galactorrea grado 1;7 grado 11;8 grado III y 2 grado IV. Once pacientes tenían una tiroides normal a la palpación (1 n), 7 la tenían 1,5 n y 1:2 n.

Estudio clínico Post-tratamiento con Bromocriptina: (Tabla II).

TABLA II
CONDICIONES POSTRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA,
5 mg/d X 30 d.

Menstruaciones	Regulares		Sangramiento		Amenorrea	Total
	13		3		3	
Galactorrea (Grado)	0	I	II	III	IV	19
	9	7	2	I	0	
Tiroides	1 n	1,5 n		2 n		19
	11	7		1		

Trece pacientes continuaron eumenorreicas, 6 pacientes sangraron por vez primera luego de 4 meses o más de amenorrea y 3 continuaron amenorreicas. La galactorrea en 9 pacientes disminuyó a grado 1 en 7, a grado II en 2 y a grado III en 1.

Determinaciones hormonales pretratamiento: (Tabla III).

TABLA III

VALORES PRETRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA

TIEMPO (min)	-5	20	30	60
IT4L				
ng/dl	6,5 ± 1,8	—	—	—
TSH uU/ml	3,1 ± 1,6	18,3 ± 13,3	—	13,8 ± 11
TRH				
PRL ng/ml	31,1 ± 2,6	92 ± 48	—	59,1 ± 33
LH mU/ml	12,5 ± 9	—	47,4 ± 32,6	42,6 ± 39,1
LHRH				
FSH mU/ml	6,5 ± 3,7	—	13,9 ± 7,4	15,7 ± 11,4

En condiciones basales los niveles de IT4L estuvieron por debajo del percentil 25: 6,5 ± 1,8 ng/dl. (Valores normales: $\bar{X} \pm 2DS$) 5, 13-11 ng/dl); dentro de los límites normales para TSH: 3,1 ± 1,6 uU/ml (VN $\bar{X} \pm 2DS$: Hasta 8,89 uU/ml); LH: 12,5 ± 9 mU/ml (VN: fase folicular $\bar{X} \pm 2DS$: 5,5-18,8 mU/ml); y FSH: 6,5 ± 3,7 mU/ml (VN: fase folicular $\bar{X} \pm 2DS$: 6,7 ± 2,2 mU/ml) y por encima de los límites normales (hasta 25 ng/ml) las de PRL: 3,1 ± 2,6 ng/dl. Luego de la estimulación con TRH, la TSH se elevó mas de 4 veces los valores basales a los 20 minutos: 18,3 ± 13,3 uU/ml, permaneciendo discretamente elevados: 13,8 ± 11 a los 60 minutos, y la PRL triplicó los valores basales 92 ± 48 ng/dl. Igualmente sucedió luego de la estimulación con LHRH con la LH a los 30 minutos: 47,4 ± 32,6 mU/ml y la FSH: 13,9 ± 7,4 mU/ml a los 60 minutos LH: 42,6 ± 34,1 mU/ml y FSH 15,7 ± 11,4 mU/ml. Esas mismas determinaciones postratamiento (Tabla IV), dieron en condiciones basales en pro-

2
TABLA IV

VALORES POSTRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA

TIEMPO (min)	-5	20	30	60
IT4L ng/dl	7,35 ± 1,9	—	—	—
TSH uU/ml	3,6 ± 12,6	16,4 ± 11,4	—	12,2 ± 9,4
TRH				
PRL ng/ml	13,1 ± 14,3	54,0 ± 50,5	—	25,38 ± 24,8
LH mU/ml	12,0 ± 18,7	—	43,3 ± 33	36,7 ± 34,1
LHRH				
FSH mU/ml	7,0 ± 8,1	—	11,1 ± 8,2	10,8 ± 9,0

medio: IT4L se elevó al percentil 50: $7,35 \pm 1,9$ ng/dl, diferencia que no obstante no fué significativa. Las de TSH: $3,6 \pm 2,6$ mU/ml, LH: $12,0 \pm 18$ mU/ml y FSH: $7,0 \pm 3,7$ mU/ml, no modificándose prácticamente. La de PRL. $13,1 \pm 14,3$ ng/dl, que difirió significativamente de los valores obtenidos pretratamiento ($p < 0,05$). Luego de la estimulación con TRH, los niveles de TSH a los 20' y 60' se elevaron en forma parecida a la condición pretratamiento ($16,4 \pm 11,4$ y $12 \pm 9,4$). PRL en cambio, descendió significativamente a los 20': $54,8 \pm 50,5$ ($p < 0,05$) y a los 60': $25,38 \pm 24,8$ ($p < 0,05$) (Fig. 1).

Luego de la estimulación con LHRH, no hubo variaciones significativas de LH a los 30': $43,4 \pm 33$ ni a los 60': $36,7 \pm 34,1$, así como tampoco de FSH, 20': $11,1 \pm 8,2$ y 60': $10,8 \pm 9,0$. Por último de los 19 pacientes estudiados, 15 (79%) (Tabla V) tenían bocio (n:3) o IT4L bajo (n:6) en forma aislada, o ambas cosas (n:6).

DISCUSION

El hipotiroidismo ha sido señalado aisladamente como causa de hiperprolactinemia (4, 15, 16) encontrándose en tal situación además de una

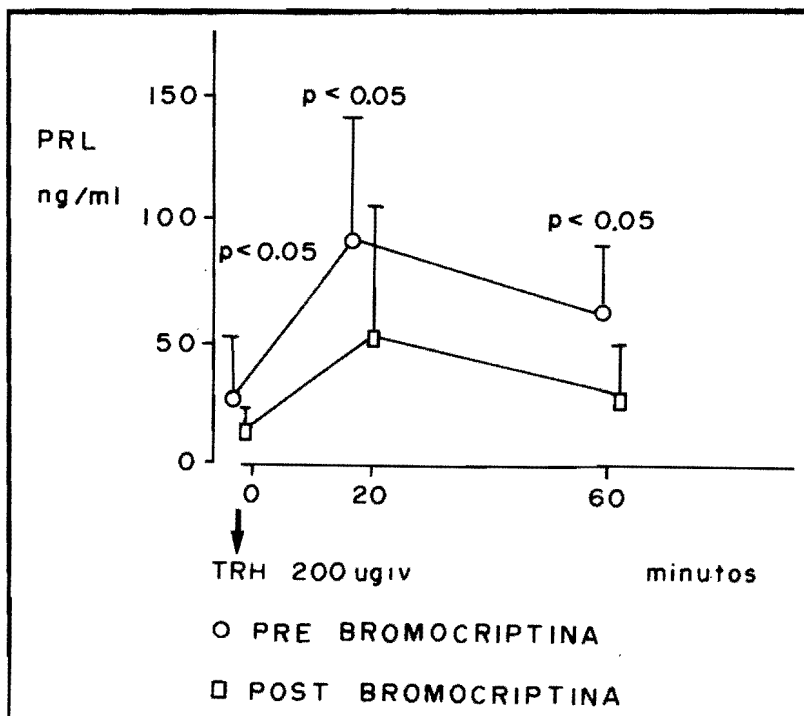


Fig. 1.- Prueba de TRH

TABLA V

ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES CON GALACTORREA

	TIROIDES		Total (n)
	Normal	Bocio	
IT4L Normal	4	3	7
IT4L Baja	6	6	12
Total	10	9	19

El área sombreada que comprende 15 pacientes con galactorrea (79%) de la casuística, presenta evidencias de patología tiroidea, y solo 4 pacientes, área no sombreada, no lo presentaban.

respuesta exagerada de TSH a TRH una también exagerada de Prolactina, lo cual se corrige al restablecerse el eutiroidismo, mediante la administra-

ción de hormonas tiroideas, perdiéndose el efecto modulador de las hormonas tiroideas sobre la secreción de Prolactina en pacientes normales. No obstante, la infusión continúa o repetitiva de TRH por varios días, en pacientes con hipotiroidismo primario (12) hace que la respuesta de PRL decline y haga un plateau al final de cada período de infusión, por el contrario de la respuesta de TSH a TRH es mas prolongada que la de PRL (17).

Por otra parte se ha descrito el efecto inhibitor de la terapia crónica con hormonas tiroideas, sobre la respuesta de prolactina a la TRH (15, 13) pero este efecto no se produce luego de la administración aguda de T2 (3), T3 (8, 17) o T4 (9), aún cuando se alcancen niveles sanguíneos supra normales, lo cual va en contra del concepto de que las hormonas tiroideas y la TRH sean reguladores fisiológicos importantes de la secreción de PRL. La relación entre hipotiroidismo y galactorrea es pues contradictoria, pues además esta última no forma parte integrante del cuadro clínico de todo hipotiroidismo primario, habiéndose invocado la duración de la enfermedad tiroidea conducente al hipotiroidismo en el desarrollo de la hiperprolactinemia, siendo mas evidente la galactorrea en pacientes jóvenes de sexo femenino con hipotiroidismo espontáneo (5) en donde la Dopamina hipotalámica parece estar reducida y por ende el efecto inhibitor de la PRL (PIF) (14) sobre el lactotrofo hipofisario. En la casuística analizada, el grado de hipotiroidismo era subclínico, infiriéndose sólo por la presencia de bocio y/o por niveles limítrofes bajos de IT4L, en el 79% de los casos, luego la hiperprolactinemia-galactorrea sólo ocurrió en este estado limítrofe entre el eu y el hipotiroidismo, y no suele suceder como ya antes mencionamos, en el franco hipotiroidismo, luego este es un proceso autolimitado, dentro de un rango moderado de deficiencia de hormonas tiroideas, pasado el cual, otros mecanismos entrarían en juego, acerca de los cuales no nos es dado especular con los datos aquí analizados.

En relación con la prueba de estimulación de PRL con TRH se observó, que no se obtuvo información adicional a la que dió el valor basal promedio elevado PRL, como ya ha sido señalado (2, 7, 14) en otras publicaciones, aparte del efecto prolactinoinhibidor de la Bromocriptina. Por último se observó como ya ha sido descrito (6, 10), que la Bromocriptina no suprime la secreción de LH en forma aguda ni crónica, a pesar de que la dopamina si lo hace, lo que se podría explicar por la existencia de múltiples receptores de Dopamina.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Héctor Vizcarrondo, su amplia colaboración y constante estímulo para la realización del presente trabajo, y a la señora Pola de Rivero por su valiosa asistencia secretarial.

ABSTRACT

Galactorrhea and subclinical hypothyroidism, 2 α Bromocriptine effect.

Cevallos, J.L. (Laboratorio de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Apartado 3007, Caracas 1010-A, Venezuela) Bajares, M., Rodríguez, O., Jahn, M., Luco, M., López, M., Wallis, V. Invest Clín 23(2): 59-69, 1982.— Hypothyroidism has been mentioned as one of the causes of the Galactorrhea-hyperprolactinemic Syndrome, nevertheless, Galactorrhea in Mixedematous patients is very uncommonly seen, which induce us to propose that only mild or subclinic hypothyroidism, should be more frequently associated with this situation. Twenty four females patients clinically euthyroid with galactorrhea, were studied clinically, radiological (skull), and by measuring Free Thyroxine Index, (FT4), TSH, Prolactin, (PRL), LH and FSH in basal conditions and post stimulation with TRH and LHRH, at the beginning of the study and after 30 days of treatment with 5 mg/dl of Bromocriptine. Five patients were initially excluded from the study because proved pituitary microadenoma, from the remaining 19 patients, 15 (79%) had either borderline low FT4L (6.5 ± 1.8 ng/dl), or small goiter of both conditions, Galactorrhea was variable from grade I to IV. Pretreatment basal levels of TSH: 3.1 ± 1.6 uU/ml, LH: 12.5 ± 9 mU/ml and FSH: 6.5 ± 3.7 mU/ml were within normal limits, but PRL: 31.2 ± 2.6 ng/dl, was elevated. After TRH, TSH levels raised 4 fold at 20 minutes: 18.3 ± 13.3 and PRL raised 3 fold: 92 ± 48 , same happens after LHRH test with LH at 30: 47.4 ± 32.6 and FSH: 13.9 ± 4 . Basal and stimulation values post Bromocriptine treatment of TSH, LH and FSH were not significantly different from previous ones, but PRL values: basal 13.1 ± 14.3 , 20: 54.8 ± 50.5 , 60: 25.38 ± 24 were all of them significantly different ($p < 0.05$). It is concluded 1) that subclinical hypothyroidisms at least in our serie is a common condition in galactorrhea Syndrome, which must be ruled out as a priority in such cases. 2) Dynamic test with LHRH for LH, and FSH are not greatly useful in the study of galactorrhea, TRH test for TSH and PRL by the contrary are very helpful. 3) Bromocriptine is a very effective drug in controlling the galactorrhea.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ASHKAR FS, BERJIAN AA: Use of normalized Serum Thyronine (T4N) New Approach to thyroid Hormone Measurement. JAMA 221: 1483, 1973.
- 2— BOYD III AE, REICHLINS, TURKSAY N: Galacthorrhea-Amenorrhea Syndrome: Diagnosis and Therapy. Ann Int Med 87: 165, 1977.

- 3- BRUTON J, WASHBURN TB, WRIGHT FD, WARTOFSKY L:
Failure of 3, 3 - Diiodothyronine Administration to Alter TSH and Prolactin Responses to TRH stimulation. *Metabolism* 27: 677, 1978.
- 4- CARLSON HE, SAWIN CT, KRUGMAN LG, MEYER NC, HER-SHAM JM: Effect to Thyroid Hormones on the Prolactin Response to Thyrotropin Releasing Hormone in Normal persons and Euthyroid Goitrous Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 47: 275, 1978.
- 5- CONTRERAS P, GENERINI G, MICHELSEN H, PUMARINO H, CAMPINO C: Hyperprolactinemia and Galacthorrea Spontaneous versus Iatrogenic Hypothyroidism. *J Clin Endocrinology Metab* 53: 1036, 1981.
- 6- EVANS WS, ROGOL AD, McLEOD RM, THORNER MO: Dopaminergic mechanism and Luteinizing Hormone Secretion I. Acute administration of the Dopamine agonist Bromocriptine does not inhibit luteinizing hormone release in Hyperprolactinemic-women. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 103, 1980.
- 7- HEALY DL, PEPPERELL RJ, STACKDALES J, BREMMER WJ, BURGER HG: Pituitary Autonomy in Hyperprolactinemic Secondary Amenorrhea Results of Hypothalamic-Pituitary Testing. *J Endocrinol Metab* 44: 809, 1977.
- 8- LA MANTIA R, SAPULDING S, REESSE P: The effect of 3,5,3, - Triiodothyronine or Thyrotropin-Releasing Hormone on Pituitary Hormone Responses to Arginine Infusions in Hypothyroid Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 86, 1981.
- 9- MALARKEY WB, BECK P: 24 hour Prolactin Profiles in Normal and Disease States: Failure of Thyroxine to Modify Prolactin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 708, 1975.
- 10- MARTIN WH, ROGEN AL, KAISER DL, THORNER MG: Dopaminergic Mechanism and Luteinizing (LH) Secretion II Differential Effects of Dopamine and Bromocriptine on LH Release in Normal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 650, 1981.
- 11- MURPHY BEP, PATEE CJ: Determination of Thyroxine, utilizing the Property of Protein Binding. *J Clin Endocrinol Metab* 24: 187, 1964.
- 12- NOEL GL, DIMON RC, WARTOTSKY L, EARLL JM, FRANTZ AG: Studies of Prolactin and TSH Secretion by Continuous Infusion of Small Amount of Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) *J Clin Endocrinol Metab* 39: 6, 1974.

- 13- ONISHI T, MIYAI K, AONO T, SHIOJO T, YAMAMOTO T, OKADA Y, KUMAHARA Y: Primary Hypothyroidism and Galactorrhea. *Am J Med* 63: 373, 1977.
 - 14- QUIGLEY ME, JUDD SJ, GUILLILAND GB, YEN SSC: Functional Studies of Dopamine Control of Prolactin Secretion in Normal Women and Woman with Hyperprolactinmic Pituitary Microadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 994, 1980.
 - 15- SNYDER PJ, JACOBS LS, UTIGER RD, DAUGHDAY WH: Thyroid Hormone Inhibition of the Prolactin Response to Thyrotropin Releasing Hormone. *J Clin Invest* 52: 2324, 1973.
 - 16- YAMAJI T: Modulation of Prolactin Release by Altered Levels of Thyroid Hormones. *Metabolism* 23: 745, 1974.
 - 17- WARTOFSKY L, DIMOND RC, NOEL GL, FRANTZ AG, EARLL JM: Effect of Acute Increases in Serum Triiodothyronine of TSH and Prolactin Responses to TRH and Estimates of Pituitary Stores of TSH and Prolactin in Normal Subjects and in Patients with Pituitary Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 443, 1976.
-