

Relación entre función tiroidea y prolactina

CARLOS HERNANDEZ CASSIS¹ Y CARLOS CURE CURE²

Se estudiaron 268 pacientes y 22 controles normales, practicándoseles T₃, T₄, basales, TSH y PRL a los 0,20 y 40 minutos de un bolo IV de 200 μ g de TRH.

Los pacientes fueron divididos en seis grupos de acuerdo con la respuesta de TSH al TRH. Grupo I, 105 pacientes con respuesta de TSH al TRH normal (entre 10 y 21 μ U/ml); grupo II, 35 pacientes con respuesta baja (menos de 10 μ U/ml); grupo III, 47 pacientes con respuesta dudosa (entre 21 y 27 μ U/ml); grupo IV, 52 pacientes (19.4 %) con hipotiroidismo latente; grupo V, 21 pacientes (7.8 %) con hipotiroidismo subclínico y grupo VI, 8 pacientes (2.98 %) con hipotiroidismo para un total de 30.3 %.

En cada uno de los diferentes grupos correlacionamos PRL basal y post TRH con T₃, T₄, TSH basal a los 20 y 40 minutos del estímulo.

No hubo correlación lineal entre los niveles de PRL con las otras variables excepto en el grupo de los hipotiroidismos clínicos entre TSH basal con PRL a los 20 minutos $r = +0.61$ y entre TSH basal con PRL a los 40 minutos $r = +0.60$.

Sin embargo, el porcentaje de pacientes con hiperrespuesta de PRL fué mayor en los grupos de hipotiroideos clínicos (75 %) y subclínicos (66.7 %) siendo el 34.6 % en hipotiroidismos latentes; 14.3 % en el grupo II; 27.6 % en el grupo III y 32.4 % en el grupo I.

Comparando cada grupo con los controles normales encontramos diferencia estadísticamente significativa en todos los grupos excepto con el grupo I.

En conclusión, no se encontró correlación lineal en función tiroidea de PRL al TRH excepto en el grupo de hipotiroideos. Sin embargo, el porcentaje de hiperrespuesta de PRL fué incrementándose en proporción directa al grado de hipotiroidismo. Llama la atención el alto porcentaje de hiperrespuesta de PRL en los grupos de pacientes con respuesta normal y dudosa de TSH al TRH. Es probable que exista algún grado de disfunción tiroidea en un buen número de estos pacientes no detectado con las pruebas de TSH, pero sí quizás con las de PRL. Siendo los restantes considerados como hiperprolactinemia y/o hiperrespuestas puras de PRL (hiperplasia, microadenoma o adenoma).

Introducción

En la regulación de la prolactina (PRL), a diferencia de las otras hormonas adenohipofisarias, el papel fundamental del hipotálamo es básicamente de tipo inhibitorio (1,2), mediado a través de un factor inhibitorio de PRL (PIF), el cual se con-

tura sea la dopamina (3,4).

Sin embargo, no se conoce aún la estructura de su factor liberador aunque se ha demostrado que el factor liberador de tirotrópina (TRH) actúa estimulando la secreción de PRL (5,6).

Las hormonas tiroideas circulantes, triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄), además de modular al TSH lo hacen con la PRL (7,8).

El objetivo de nuestro trabajo fué relacionar los niveles de prolactina con la función tiroidea.

Material y métodos

Estudiamos 268 pacientes, 213 mujeres y 55 hombres entre los 4 y 61 años que asistieron a la

Recibido 30 de Agosto, 1983. Aceptado 29 de Noviembre, 1983.

1. M.D. Director del Departamento de Educación Médica. División Ciencias de la Salud. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.
 2. M.D. Hospital Universitario de Barranquilla. Barranquilla, Colombia.
- © Universidad del Norte.

consulta de Endocrinología, en quienes existía alguna justificación para el estudio de la función tiroidea y 22 controles normales previamente seleccionados, 10 mujeres y 12 hombres con edades entre 9 y 34 años con una media de 25.5 años a quienes se les hizo valoración de T₃, T₄ basales y TSH y PRL a los 0, 20 y 40 minutos del estímulo con bolo intravenoso de 200 mcgr de TRH.

Para la medición de T₃ y T₄ utilizamos el método RIA con la técnica de doble anticuerpo con el segundo adherido al tubo y TSH y PRL con el método de doble anticuerpo con "kits" comerciales de Clinical Assays, utilizando controles de calidad previamente establecidos (9-12).

Todas las pruebas fueron realizadas por duplicado utilizando "kits" comerciales. El TRH usado fue una preparación liofilizada de laboratorios PREM de Barcelona, España, la cual fue diluida al momento de utilizarse y los pacientes fueron divididos en seis grupos de acuerdo con la respuesta de TSH al TRH:

El grupo I, de 105 pacientes, 84 mujeres y 21 hombres, con edades entre 6 y 59 años, con T₃, T₄ y TSH basales normales y respuesta de TSH al TRH considerada normal entre 10 y 21 microunidades por mililitro.

El grupo II, de 35 pacientes, 20 mujeres y 15 hombres, con edades entre 19 y 61 años, quienes tenían T₃ y T₄ y TSH basales normales y respuesta de TSH al TRH baja, menos de 10 μ U/ml.

El grupo III, compuesto por 47 pacientes, 36 mujeres y 11 hombres, con edades entre 14 y 46 años, con niveles de T₃, T₄ y TSH basales normales y con respuesta de TSH al TRH considerada dudosa entre 21 y 27 por encontrarse entre la segunda y la tercera desviación standard de la media de los controles normales.

El grupo IV, de 52 pacientes, 46 mujeres y 6 hombres, con edades que oscilaron entre 4 y 40 años, diagnosticados como hipotiroidismo latente por tener niveles de T₃, T₄ y TSH basales normales, con hiperrespuesta de TSH al TRH, mayor de 27 μ U/ml.

El grupo V, de 21 pacientes, 20 mujeres y 1 hombre, con edades que oscilaron entre 12 y 40 años con hipotiroidismo subclínico por tener T₃ y T₄ basal normales y TSH basal y post-estímulo elevados.

El grupo VI, de 8 pacientes, 7 mujeres y 1 hombre, con edades entre 30 y 60 años considerados hipotiroideos clínicos por tener T₃ y/o T₄ bajos y TSH basal y post-estímulo altas.

En cada uno de los grupos, incluido el grupo de controles normales, se buscó si había correlación lineal entre cada una con todas las hormonas estudiadas, para lo cual utilizamos la fórmula del coeficiente de correlación (r).

Estudiamos también la diferencia estadística de cada una de las hormonas en los diferentes grupos, comparados con los valores de los controles normales, para lo cual utilizamos la t de Student ($P \leq 0.05$) y ($P \leq 0.01$).

Resultados

Consideramos los valores normales de T₃ aquellos entre 80 y 200 ngr/dl; T₄ entre 4.5 y 12 mcgr/dl; TSH basal menos de 6.5 μ U/ml; PRL basal menos de 16 ngr/ml; TSH a los 20 minutos entre 10 y 21 μ U/ml que corresponde a la media de los controles normales \pm 2 desviaciones estandar. Prolactina a los 20 minutos entre 11 y 58 ngr/ml lo cual corresponde al rango de la media de los controles normales \pm 2 desviaciones estandar.

Los resultados de T₃ y T₄ en los controles normales y en cada uno de los grupos se pueden observar en las Figuras 1 y 2 respectivamente. Solo

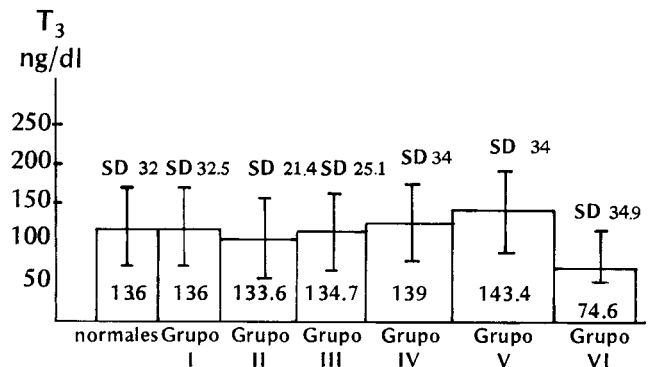


Fig. 1. Valores de T₃ en cada uno de los grupos estudiados

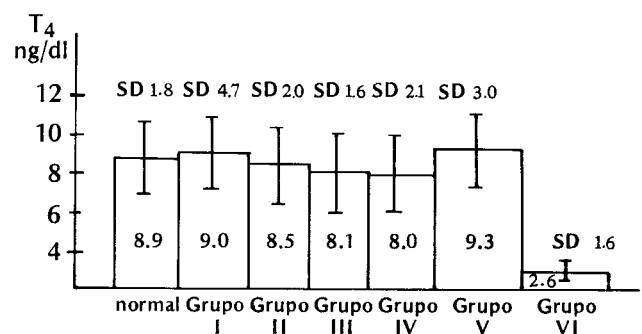


Fig. 2. Valores de T₄ en cada uno de los grupos estudiados

hubo diferencia estadística altamente significativa ($P \leq 0.01$) en los valores de T_3 y T_4 de los controles normales con el grupo VI de hipotiroides clínicos.

No encontramos diferencias por sexo en las respuestas de TSH y PRL en los controles normales.

En la Figura 3 se observan las respuestas de TSH

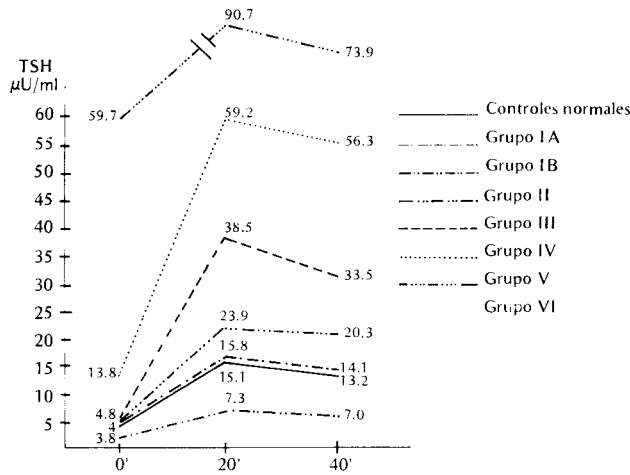


Fig. 3. Respuesta de TSH a 200 ng de TRH i.v. en controles normales y en cada uno de los grupos estudiados.

al TRH en los diferentes grupos y en los controles normales.

En el grupo I, las cifras de TSH a los 20 minutos fueron de $15.8 \mu U/ml \pm 3.1$; en el grupo II, $7.3 \pm 2.1 \mu U/ml$; en el grupo III, $23.9 \pm 1 \mu U/ml$; en el grupo IV, $38.5 \pm 12.8 \mu U/ml$; en el grupo V, $59.2 \pm 27.2 \mu U/ml$ y en el grupo VI, $90.7 \pm 59.2 \mu U/ml$.

Al ser comparados estos valores de TSH con los controles normales encontramos diferencia estadística altamente significativa ($P \geq 0.01$) en todos los grupos a excepción del grupo I de respuesta normal.

En la Figura 4 observamos la respuesta de PRL en cada uno de los grupos y en la Figura 5 encontramos la respuesta de TSH y PRL en el grupo de controles normales.

En el grupo I, con respuesta de TSH al TRH normal, encontramos 34 pacientes (32.4 %) con hiperrespuesta de PRL al TRH por lo cual fue dividido en grupo A de respuesta normal y grupo B con respuesta elevada de PRL al TRH.

En el grupo IA, la PRL a los 20 minutos fue de $31.6 \pm 13.4 ngr/ml$; en el grupo IB, fue de $90.8 \pm 36 ngr/ml$ (Fig. 6); en el grupo II, fue de

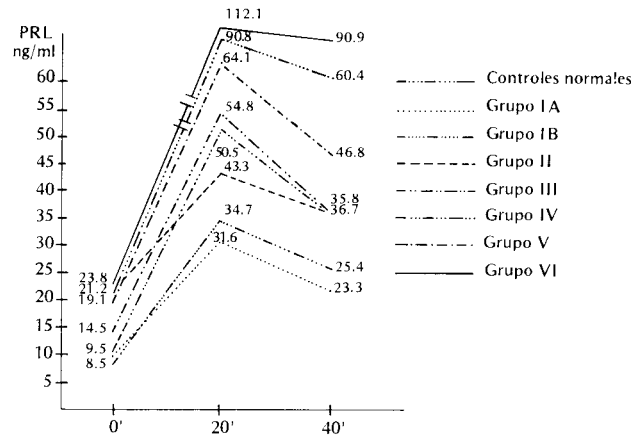


Fig. 4. Respuesta de PRL a 200 ng de TRH i.v. en controles normales y en cada uno de los grupos estudiados.

$43.3 \pm 39.8 ngr/ml$ (Fig. 7); encontramos 5 pacientes (14.3%) de los cuales 2 tenían prolactinoma con alteraciones marcadas de silla turca y uno de los cuales había sido intervenido quirúrgicamente.

En el grupo III, la PRL a los 20 minutos fue de $54.8 \pm 47.1 ng/ml$ de los cuales 13 pacientes (27.6%) tenían hiperrespuesta de PRL al TRH (Fig. 8); en el grupo IV, la PRL fue de $50.5 \pm 27.3 ng/ml$ con los 18 pacientes (34.6%) de hiperrespuesta (Fig. 9); en el grupo V, la PRL fue de $64.1 \pm 23.7 ng/ml$ con 14 pacientes (66.7%) de hiperrespuesta (Fig. 10); en el grupo VI, fue de $112 \pm 92.6 ng/ml$ con 6 pacientes (75%) de hiperrespuesta (Fig. 11).

Comparados estos valores de PRL de todos los grupos con los controles normales, encontramos diferencia estadística altamente significativa ($P \leq 0.01$) en todos excepto en el grupo IA y II.

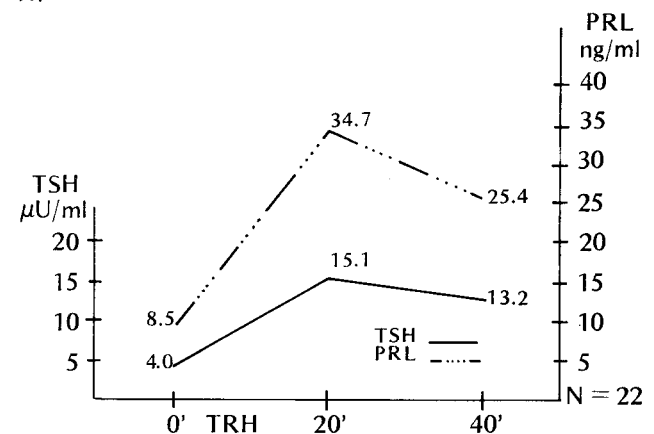


Fig. 5. Respuesta comparativa de TSH y PRL en el grupo de controles normales.

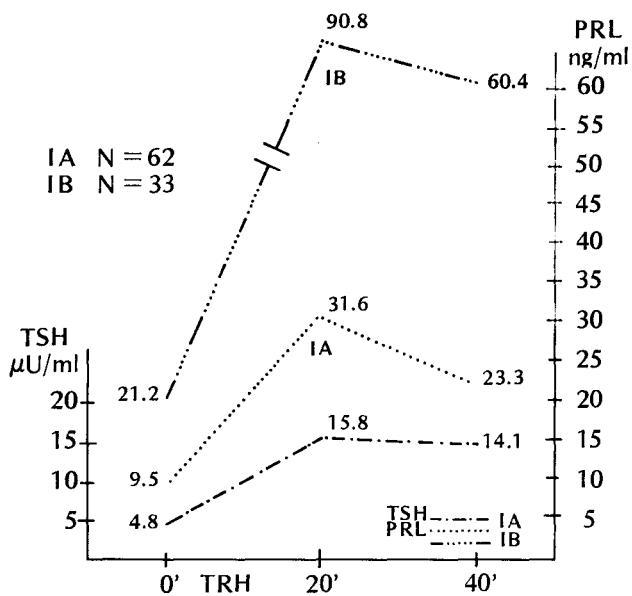


Fig. 6. Respuesta comparativa de TSH y PRL en el grupo I

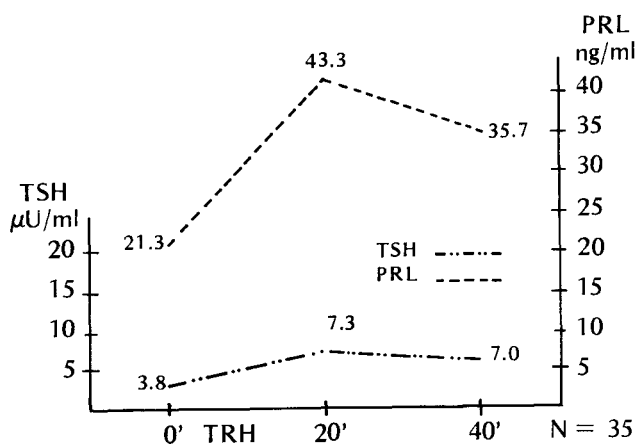


Fig. 7. Respuesta comparativa de TSH y PRL en el grupo II

En cada uno de los diferentes grupos correlacionamos PRL basal y post TRH con T_3 , T_4 y TSH a los 0, 20 y 40 minutos del estímulo.

No hubo correlación lineal entre los niveles de PRL con las otras variables excepto en el grupo de los hipotiroidismos clínicos entre TSH basal y PRL a los 20 minutos con $r = +0.61$ y entre TSH basal con PRL a los 40 minutos $r = +0.60$. Sin embargo el porcentaje de hiperrespuestas de PRL fue mayor en el grupo de hipotiroidismo clínico

75%, seguido del subclínico 66.7% y del latente con 34.6%. En un paciente del grupo II (Fig. 12) con enfermedad de Graves oftálmica, clínicamen-

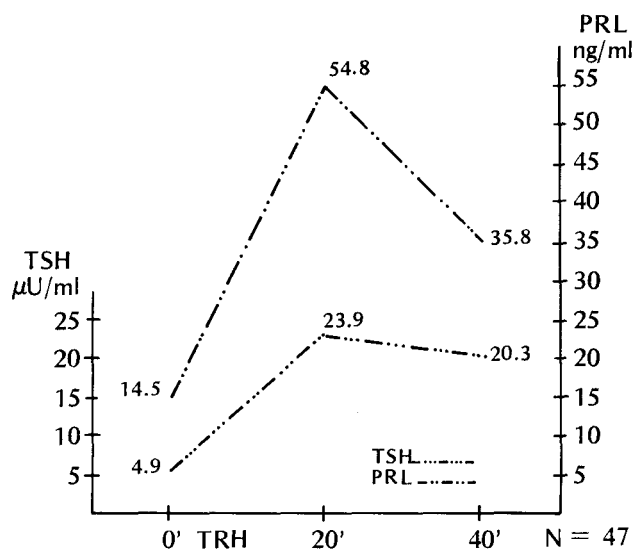


Fig. 8. Respuesta comparativa de TSH y PRL en el grupo III.

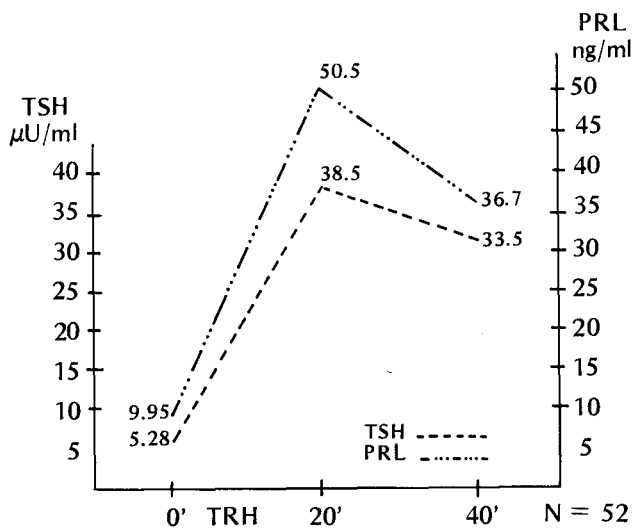


Fig. 9. Respuesta comparativa de TSH y PRL en el grupo IV de hipotiroidismo latente.

te eutiroides y con cifras de T_3 normal y T_4 en límite normal superior encontramos respuesta de TSH nula con ausencia de respuesta de PRL al TRH.

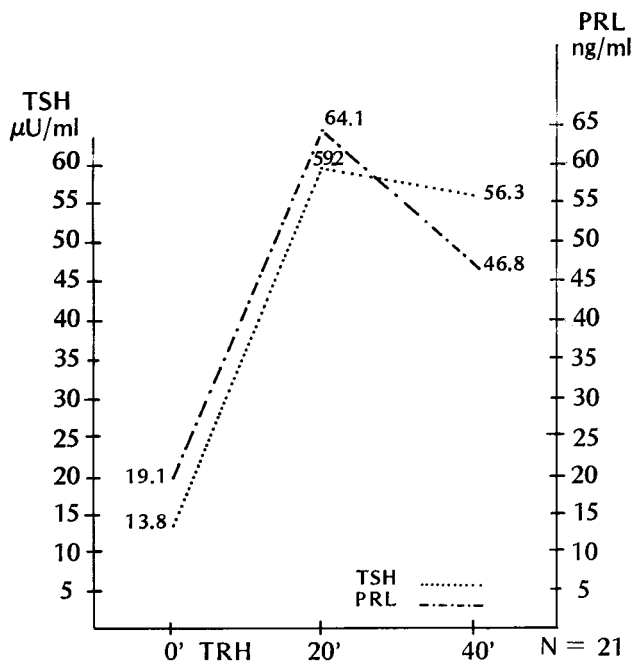


Fig. 10. Respuesta comparativa de TSH y PRL en el grupo V de hipotiroidismo subclínico.

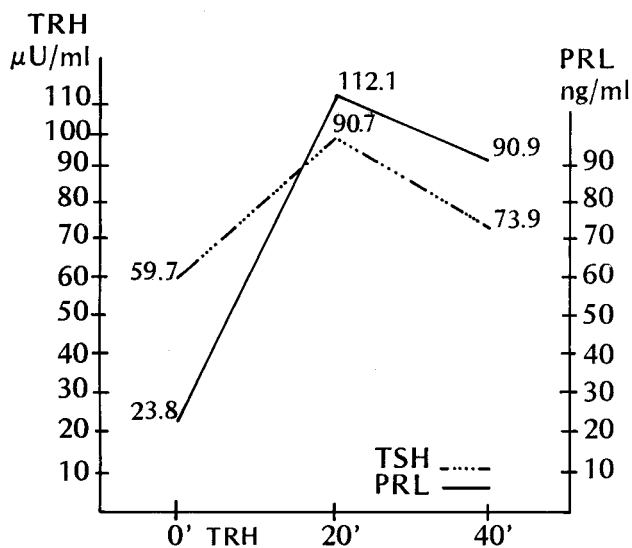


Fig. 11. Respuesta comparativa de TSH y PRL en el grupo VI de hipotiroidismo clínico.

Discusión

Desde la caracterización de la PRL como una hormona independiente se le atribuyen por lo

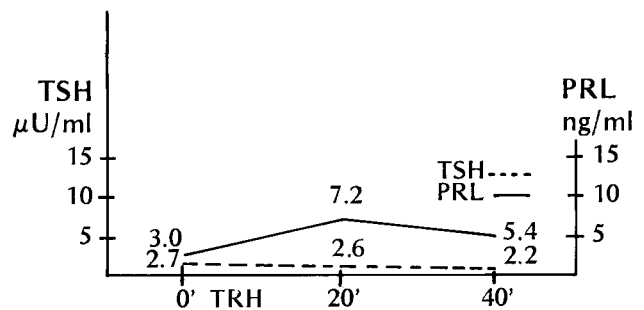


Fig. 12. Respuesta comparativa de TSH y PRL en un paciente con graves oftálmicos.

menos 885 acciones diferentes en vertebrados muchas de las cuales no han sido demostradas aún en el hombre (13).

Se acepta que existe una relación estrecha entre hipotiroidismo y elevación de los niveles de PRL (14). Sin embargo no conocemos informes del comportamiento de la prolactina en alteraciones leves de la función tiroidea ni su importancia desde el punto de vista diagnóstico.

En los 268 pacientes estudiados, encontramos 81 pacientes (30,2%) con alteración clara de la función tiroidea, correspondiendo éstos a los grupos IV, V y VI, sin incluir a un paciente del grupo II con hipotiroidismo hipofisiario con falta de respuesta de TSH al TRH e hiperrespuesta de PRL al TRH (déficit aislado de TSH) y 2 pacientes del grupo I con respuesta de TSH dentro del rango normal pero con pico de respuesta a los 40 minutos e hiperrespuesta de PRL (hipotiroidismo hipotalámico).

El porcentaje de hiperrespuestas de PRL al TRH fue mayor a medida que aumentó la severidad del hipotiroidismo.

Nos llama la atención el alto porcentaje de hiperrespuesta de PRL, aunque menor que el de los hipotiroideos, que encontramos en los grupos de respuesta normal I y el de los dudosos III, aunque ambos porcentajes fueron menores que el grupo de hipotiroideos.

Del total de 90 pacientes con hiperrespuesta de PRL, 41 (45.5%) fueron catalogados como hipotiroideos sin contar en este grupo a los pacientes con hiperprolactinemia post TRH y respuesta de TSH considerada dudosa.

De los 84 hipotiroideos, incluyendo 2 hipotalámicos y 1 hipofisiario, 41 o sea el 48.8% tuvieron hiperrespuesta de prolactina.

El 26.6% de los pacientes no catalogados como

hipotiroideos, incluyendo a los dudosos (grupo III), tuvieron hiperrespuesta de PRL al TRH.

Los niveles de T_3 y T_4 se encontraron dentro del rango normal excepto en el grupo VI de hipotiroidismos clínicos.

Conclusiones

Aunque encontramos una correlación (r) entre las cifras de hormonas tiroideas y TSH con PRL excepto entre TSH a los 0 con PRL a los 20 y 40 minutos en el grupo VI, el porcentaje del hiperprolactinemia fue mayor en el grupo de hipotiroidismos clínicos seguido de los subclínicos latentes y con un porcentaje similar con el último, en el grupo de respuesta normal de TSH.

Solamente 2 pacientes de los hipotiroideos clínicos tuvieron una respuesta normal de PRL; uno de los cuales era una paciente de 60 años, el otro un varón de 30 años.

Ante el hecho de que no todos los pacientes hipotiroideos subclínicos y latentes tienen hiperrespuesta de PRL al TRH pensamos que no sólo influye el grado de severidad del hipotiroidismo sino que en alteraciones leves juega un papel principal el tiempo de evolución del mismo.

En definitiva las cifras de T_3 y T_4 circulantes modulan la respuesta tanto de TSH como PRL aunque sus valores se encuentren la mayoría de las veces dentro de rangos normales. Así también cifras normales altas pueden inhibir la respuesta de TSH y PRL al TRH como sucedió en el paciente con Graves oftálmico y normalidad en el rango de T_3 y T_4 .

Concluimos que la respuesta de PRL al TRH es una herramienta de diagnóstico útil correlacionada con la respuesta del TSH, especialmente en casos dudosos, respuestas pobres y en algunos hipotiroidismos muy leves, con respuestas normales de TSH al TRH, pero con hiperrespuesta de PRL en cuyo caso se diferenciarían de las hiperprolactinemias puras dependiendo de su comportamiento después de tratamiento con hormonas tiroideas.

Referencias

1. JARA ALBARRAN, A. Fisiopatología del sistema diencefalo adenohipofisis. In: Palacios Mateus, J.M., ed. *Endocrinología y Metabolismo*. 2 ed. Madrid, Paz Montalvo, 1977. pp. 32 - 33.

2. BOYD, A.E., REICHLIN, S. and TURKSOY, N. Galactorrea-amenorrhea syndrome, diagnosis and therapy. *Ann. Int. Med.*, 87:165 - 175, 1977.
3. MARTIN, J.B., REICHLIN, S. and BROWN, G. *Clinical neuroendocrinology*. 2 ed. Philadelphia, F.A. Davis, 1977. pp. 131 - 136.
4. GUILLEMIN, R. Hypothalamic hormones, releasing and inhibiting factor. In: Krieger, D.T. and Hughes, J.C. eds. *Neuroendocrinology*. New York, H.P. Publishing, 1980. pp. 23 - 32.
5. REICHLIN, S. Regulación del hipotálamo endocrino. *Clínicas Médicas de Norteamérica*, 2:243-258, 1978.
6. SANDOW, J. Location of hypothalamic control centres and nature of regulatory hormones, *Clinics Endocrinol. Metab.*, 6:155 - 165, 1977.
7. INGBAR, S.H. and WOEBER, K.A. The thyroid gland. In: Williams, R.H. ed. *Textbook of endocrinology*. 6 ed. Philadelphia, Saunders, 1981. pp. 134 - 168.
8. CURE CURE, C. y HERNANDEZ CASSIS, C. Obesidad y función tiroidea. *Anuario Científico*. Universidad del Norte, 11: 121 - 132, 1983.
9. YALOW, R.S. and BERSON, S.A. Principles of competitive protein binding assays. Philadelphia, Lippincott, 1971. pp. 1 - 21.
10. RODBARD, D. Statistical quality control and routine data processing for radioimmuno assays, *Clin. Chem*, 20:1255 - 1270, 1974.
11. RODBARD, D. et al. Statistical quality control of radioimmuno assays. *J. Clin. Endocrin.* 28:1412 - 1418, 1968.
12. RODBARD, D. and LEWALD, J.E. Computer analysis of radioligand assay and radioimmuno assay data. *Acta Endocrinol.* (Copenhagen), 147:79 - 91, 1970.
13. YEN, S.S. Physiology of human prolactin. In: Yen S.S. and Jaffe, R.B. eds. Philadelphia, Saunders, 1979. pp. 153 - 154.
14. THORNER, M.O. Prolactin. *Clin. Endocrin. Metab.*, 6:201 - 222, 1977.