

78
2a

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
MEDICINA INTERNA

NIVELES SERICOS DE PROLACTINA Y HORMONA
DE CRECIMIENTO EN ESCLERODERMIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. JUAN LUIS ROJAS MUÑIS



ASESOR: DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA.

IMSS

MEXICO, D. F.

66268

1998.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

NIVELES SERICOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y PROLACTINA EN
ESCLERODERMIA

No. de registro definitivo: 976900074



Dr. Arturo Robles Páramo.

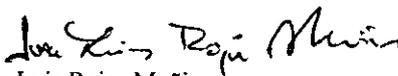
Jefe de Enseñanza e Investigación.

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.

Dr. Alberto Carlo Frati Munari.

Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Interna.

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.



Dr. Juan Luis Rojas Muñis

Residente de 4º. Año de Medicina Interna.

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.

FACULTAD
DE MEDICINA
FEB 2 1997
SECRETARÍA
DEPARTAMENTO DE SECRETARÍA

RESUMEN

TITULO: Niveles séricos de hormona de crecimiento y prolactina en Esclerodermia.

OBTJETIVO: Comparar los niveles séricos de hormona de crecimiento(HC) y prolactina (PRL) en pacientes con Esclerodermia Sistémica Progresiva (ESP) con personas sanas.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico de ESP comparando con 10 pacientes sanos. Se incluyeron aquellos que cumplieron los criterios de ACR(American Colegue Reumatology), menores de 60 y mayores de 18 años, historia ginecoobstetrica normal, y TAC de silla turca. No incluyeron mayores y menores de 18 años, enfermos de colágena, medicamentos que alteraran los resultados de hormonas, reacciones a medio de contraste. Se tomaron muestras sanguíneas en basal, 30,60,90 y 120 minutos con previa administración de metoclopramida, para medición de PRL, y alas 8,12,16 y 20hrs para HC, analizadas por método de radioinmunoensayo. El análisis estadístico empleado fue t de students previa normalización logarítmica de las variables.

RESULTADOS: Los pacientes con ESP tuvieron una edad entre 23 y 53 años con promedio de 37.8 años, con una relación mujer hombre de 9:1, el tiempo de evolución fue de 8 años, la variedad de ESP fueron: 8 de difusa y 2 de tipo limitado. El promedio basal de PRL fue de 8.18 ± 1.65 vs 18.8 ± 15.8 en ESP y sanos respectivamente. Al realizar la estimulación con Metoclopramida en los pacientes con ESP los niveles séricos de PRL fueron mayor de 70ng/ml. En la HC no hubo diferencia estadísticamente significativa. La TAC de silla turca de los pacientes con ESP demostró anormalidades a diferencia de las personas sanas.

CONCLUSIÓN: Los niveles séricos de PRL, fueron mayores en los pacientes con ESP comparado con los sanos, y la TAC de silla turca demostró anormalidades en ESP siendo normal en los sanos

PALABRAS CLAVE:: prolactina, hormona de crecimiento, escleroderma

ABSTRACT

TITLE: Serum levels of hormone of growth prolactin in Scleroderm.

OBJETIVE: Compare the serum of the levels of hormones of growth (HG) and prolactin (PRL) in patients with Sclerosis Progressive Systemic (SPS) with health.

METHODS: Was studends ten patients with Scleroderm end ten health. They were included that complied that criteries of ACR minors of sixty years old and olders of eighteen years old, history gincolegy obstretic normal, and criteries that don't have inclusion: older of sixty years old, sick of colagena, medicaments that alter hormones, hard access venous, and reaction to contrast. They were took blood sample in basical, 30,60,90,120 minutes with previous administration of metoclopramide to measurement of PRL, to 8,12,16,20hours to hormone of growth they were analized for method radoimmunoensayo. The satitical analysis with t of student's.

Results: patients of SPS that they had betewm 23 and 53 year old with a betwen 37.8 years old with a relation woman and man of 9:1, time of evolution was of 8 years and the variety of SPS were: 8difuse and 2 limited. The basal promedy of PRL was of 8.18 ± 1.65 vs 18.8 ± 15.44 in SPS and a healthy respective, with p doesn't significative, but it's realized the stimulation with metoclopramide in the SPS the serum levels postestimulation were olders of 70ng/ml. In the hormone of growth, there wasn't diference stadisticly significantly. The tomography showed anormalidades en SPS, en the healthy people the tomography was normal.

CONCUSION: The serum levels of hormones PRLwas talk en SPS compared in patients health, and tomography was anormalities in SPS and normals in health people.

KEYS TERMS: prolactin, hormone growth, scleroderm.

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES Y HERMANOS:

POR EL GRAN APOYO Y ESPERA DE ESTAR CERCA DE ELLOS.
APOYÁNDOME A COSTA DE LO QUE FUERA.

A MI ESPOSA Y LUIS ANGEL:

POR SU APOYO Y EL COMO UN GRAN ESTIMULO.

A MI MEDICO ASESOR: DRA. OLGA LIDIA VERA:

POR SER UNA PERSONA MUY HUMANA Y CREER EN MI.

GRACIAS.

INTRODUCCION

La Esclerodermia es una enfermedad heterogénea, de etiopatogénesis desconocida, que se caracteriza por una sobreproducción de la colágena de la matriz extracelular por los fibroblastos, con daño en el endotelio y de pequeños vasos, resultando en hiperplasia de la íntima y en isquemia de los tejidos, con activación del sistema inmune, comprometiendo a órganos viscerales como es a nivel renal, cardíaco, pulmonar, gastrointestinal, causando substancial morbi-mortalidad.(1)

La esclerodermia tiene una distribución mundial con una alta incidencia y prevalencia con afección de 18 casos por millón de población por año (3).

Con una relación mujer: hombre de 3:1, la prevalencia puede ser incrementada con una mortalidad de 0.9 a 3.8 % por año en hombres y mujeres respectivamente. Esta enfermedad usualmente comienza a la edad de 30 a 60 años, aunque también puede estar presente en la infancia, siendo mayor en los años de fertilidad. En estudios italianos, la relación adulto-niño es de 10 a 1 (3,4,7).

Se ha encontrado la incidencia de esclerodermia más alta en mujeres negras con 21.1 casos por millón entre una edad de 15 a 24 años junto con otras patologías como hipertensión y enfermedades cerebrovasculares, teniendo como característica común cambios degenerativos de los vasos sanguíneos. La enfermedad es más severa en individuos caucásicos. (3,7).

De acuerdo a sus características, se ha clasificado en varios subgrupos: **PRE ESCLERODERMIA** que se caracteriza por fenómeno de Raynaud con cambios capilares ungueales, con anticuerpos antinucleares circulantes específicos (Anti topo isomerasa I, Anticentrómero ACA o nucleolar) y cambios isquémicos digitales. **ESCLERODERMIA CUTANEA** difusa con comienzo de cambios en la piel dentro del primer año de iniciado el Raynaud; con compromiso en tronco y piel acra, caracterizada por una significativa incidencia temprana de enfermedad pulmonar intersticial, falla renal oligúrica, enfermedad gastrointestinal difusa y compromiso cardíaco y la presencia de anticuerpos antitopoisoisomerasa I (Scl-70) en el 30% de los

pacientes. **ESCLERODERMIA CUTANEA LIMITADA** que se caracteriza por presentar Raynaud por varios años, con compromiso limitado a manos, cara, pies, antebrazos; con una incidencia de hipertensión pulmonar en el 10 a 15% sin o con enfermedad pulmonar intersticial, calcificación de piel, telangiectasias, compromiso gastrointestinal, con alta prevalencia de ACA en el 70 al 80%. **ESCLERODERMIA SIN RAYNAUD ESCLERODERMICO** sin compromiso de piel con presentación de fibrosis pulmonar, crisis renal esclerodérmico, enfermedad gastrointestinal o cardíaco; los Anticuerpos antinucleares pueden estar presentes (2).

Aunque se etiología se desconoce, se han identificado ciertos factores desencadenantes de la enfermedad:

1. Factores Ambientales como exposición a agentes químicos como cloruro de vinilo, hidrocarburos inorgánicos (benzeno, toluenos), polvos de sílice y resinas epoxi. La ingestión de aceite tóxico registrado en 1981 en España, agentes neoplásicos como neomicina, el uso de parafina y siliconas para fines estéticos (enfermedad por Adyuvantes) (14).

2. Factores Genéticos, no existiendo pruebas definitivas pero se han encontrado algunos antígenos de histocompatibilidad como el DR1, DR5, DP,DQ, B8, B27, B40, A9, AW23, AW24. (18).

Estos factores pueden ser activadores en la fisiopatología involucrada en la enfermedad con alteraciones vasculares neuroendócrinas o activación de los fibroblastos (1,15).

Se ha documentado, que los mecanismos moleculares responsables del depósito de la matriz colágena es incierta, pero ha sido demostrado que el incremento de la producción de procolágeno por los fibroblastos obtenidos de piel con esclerodermia es asociada con aumento de los niveles del RNA mensajero procolágeno, sugiriendo control pretranslocacional. Es considerado que los tipos de genes de expresión de colágeno incluyen aquellos que codifican los tipos de colágeno I, II, VI.

Estudios in vitro indican que la regulación de la biosíntesis está influida por factores de crecimiento sobre los fibroblastos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), como efecto mitogénico, el factor transformador B (TGFβ) induce un incremento del colágeno y RNAm fibronectina, en fibroblastos normales, también incrementando la síntesis de glicosaminoglucano en los fibroblastos en la Esclerodermia.(6).

Se han identificado subpoblaciones de fibroblastos que depositan exceso de procolágeno que son regulados por citocinas.(8).

Los procesos que implican la patogénesis se encuentra la activación del daño vascular con incremento de la permeabilidad y adhesión vascular de los leucocitos mononucleares con consecuente migración dentro del intersticio.

Muchos de los linfocitos T migrados son productores de IL-2 de los subsets A/B expresados en la superficie de antígenos incluyendo CD3, CD4, CD5, HLADR y LFA-1. La localización es dependiente bajo activación de los fibroblastos y expresión del ICAM-1 funcional para medir la adhesión de los linfocitos. Esto puede activar las células inmunes y fibroblastos por contacto celular o por liberación de mediadores de estas células.

Las citocinas mayormente implicados son TGF-β, PDGF, TNFα, IGF, BFGF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 e interferón gama. El metabolismo de los fibroblastos es estimulado por un exceso de la matriz extracelular que es depositada resultando una disfunción de órgano. La particular importancia del infiltrado celular y algún mediador puede ser dependiente bajo la etapa de la enfermedad, dependiendo del órgano comprometido.(9).

Además de los mecanismos anteriores, en los últimos años se ha dado importancia a la interacción entre el Sistema Inmune, el Sistema Nervioso y Endocrino como factores importantes en la patogénesis de las enfermedades autoinmune, entre ellas las Hormonas Sexuales en donde el sexo femenino tiene una inmunidad celular y humoral superior, observándose una respuesta aberrante a autoantígenos, con una respuesta exagerada, de ahí que es mucho más susceptible a enfermedades autoinmunes. La influencia de las

hormonas sexuales en el comienzo y la severidad de condiciones patológicas, son moduladoras de los linfocitos, además con acción a nivel de otros órganos no tímicos, SNC, Sistema Macrofágico y Sistema Musculoesquelético, pareciendo ser que la inmunorregulación de las células T es más sensible a la acción de las hormonas sexuales.(10)

La corticotropina y como vía el cortisol también ha sido reconocido en el papel de inmunomodulador . La Prolactina(PRL) y la Hormona de Crecimiento(HC), juegan este mismo papel . La IL-2 es un principal factor de crecimiento para activación de los linfocitos T y de ahí una actividad citolítica de las células asesinas naturales(NK).

La PRL induce receptores de IL-2 para los esplenocitos de ahí que incrementan la respuesta de los linfocitos a estas citocinas, también a los monocitos y los linfocitos B y T y un grupo de células NK. La PRL tiene efectos mitogénicos sobre los tejidos de las células mamarias y hepatocitos con función trófica.(11)

La síntesis de PRL, la expresión RNAm y receptores son influidas por la IL-1, IL-6, Interferon Gamma, FNT, PDFG, y sustancia P. La PRL induce receptores para IL-2 sobre la superficie de linfocitos.

Estas acciones se han visto en enfermedades inmunológicas como Lupus Eritematoso Sistémico(LES), Artritis Reumatoide(AR), Espondilitis Anquilosante(EA), y Síndrome de Reiter(SR). (12)

Como anteriormente la asociación de hiperprolactinemia se ha relacionado con enfermedades autoinmunes entre ellas, las ya comentadas y que como base en la exacerbación de estas se ha documentado, la presencia de Microadenomas Productores de PRL, siendo tratadas con Bromocriptina con gran mejoría clínica en los mencionados padecimientos.(15.16).

Ha de comentarse la acción de la HC , que su secreción es modulada por la IL-1, IL-6, FNTa, que actúa sobre las células somatotropas y estimulan la secreción de ésta, su

insulina Like(IGF-1 e IGF-11) son polipeptidos estimuladores de la proliferación y diferenciación de una amplia variedad de tipos de células, sus efectos invitro con proliferación de la síntesis de DNA, diferenciación y efectos metabólicos, el IGF-1 estimula la síntesis y proliferación de muchos tipos celulares como las células endoteliales, fibroblastos, células musculares, condrocitos y células hematopoyéticas.(17)

MATERIAL Y METODOS:

Fueron estudiados 10 pacientes en forma aleatoria de una población de 100 pacientes portadores de ESP, de sexo femenino y masculino con edades entre 23 y 53 años con un promedio de 37.8 años de edad, así como 10 pacientes control sano con las mismas edades y mismo sexo.

Los criterios de inclusión fueron: historia ginecoobstétrica normal, pacientes menores de 60 y mayores de 18 años, ambos sexos, los pacientes portadores de ESP que cumplieran los criterios de ACR, esclerodermia proximal, esclerodactilia, cicatrices pequeñas o pérdida de sustancia de pulpejos; aquellos pacientes que tuvieran acceso venoso para realización de toma de muestras sanguíneas, tomografía axial computarizada (TAC) de silla turca simple y contrastada.

Los criterios de no inclusión fueron: edades mayor de 60 años y menores de 18 años, que tuvieran alguna otra enfermedad de la colágena como AR, LES, dermatopolimiositis, pacientes sin hepatopatías, insuficiencia renal crónica, uso de medicamentos que alteraran los niveles séricos de las hormonas como la alfametildopa, los calcioantagonistas, las fenociatinas, ciclosporina, butirofenonas, fenotiacinas, uso de estrógenos, pacientes sin TAC.

Los criterios de eliminación: pacientes con difícil acceso venoso y reacciones secundarias al medio de contraste.

A todos los pacientes se les realizó dinámica hormonal durante dos días. El primer día para muestras de PRL, que consistió en toma basal a las 8:00hrs a.m. inmediatamente administración de 10 mgs de metoclopramida, previamente canalizada con solución fisiológica al 0.9% con 250cc para mantener vena permeable y para obtener las muestras continuamente, posteriormente tomándose muestras a los 30,60,90 y 120 minutos. Al segundo día toma de muestras para HC, tomándose las muestras a las 8, 12,16 y 20:00hrs.

Todas las muestras fueron centrifugadas y congeladas a menos 70 grados centígrados, para posteriormente analizarse en el laboratorio de Medicina Nuclear, tomándose como niveles séricos normales para PRL de 3.80 a 20.50 ngs/ml en mujeres y de 2.6 a 10.9 ng/ml en hombres, para HC los niveles séricos normales fueron de 0 a 10 ng/ml en

hombres y mujeres, las muestras séricas fueron analizadas por el Método de Radioinmunoensayo.

A todos los pacientes se les realizó TAC de silla turca simple y contrastada y fué interpretada por Radiología.

El análisis estadístico fue realizado por la prueba de t de students con previa normalización logarítmica delas variables.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los datos demográficos de los 10 pacientes con ESP, los cuáles tuvieron un promedio de 38.7 años edad, con una relación de mujer hombre 9:1, el tiempo de evolución del padecimiento fue de 8 años, de acuerdo a tipo de variedad de ESP fue 8 difusa y 2 de tipo limitado.

En la tabla 2 se muestran los resultados de los niveles séricos de PRL y HC tomados en basal, postestimulación con metoclopramida a los 30,60,90 y 120 minutos para PRL y 8,12,16 y 20 hrs para HC tanto en pacientes portadores de ESP como sanos.

En la tabla 3 se muestran los resultados basales de los niveles séricos promedios de PRL de 8.18 ± 1.65 vs 18.8 ± 15.44 , cuya *p* no fue estadísticamente significativa, pero al realizar la estimulación con 10mgs de metoclopramida a los 30,60,90,120 minutos en los pacientes con ESP los niveles de PRL postestimulación fueron mayores a 70ng/ml, que nos sugieren la presencia de una hiperprolactinemia tumoral con *p* estadísticamente significativa.

En la tabla 4 se muestran los resultados de la HC en pacientes con ESP contra controles sanos, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa a los 8,12 y 16hrs, pero sí en la determinación de la HC a las 20:00hrs. Estos resultados fueron normalizados mediante la prueba Smirnof Kormonorovf.

En la tabla 5 se describen los hallazgos de TAC de la silla turca, en los pacientes con ESP en quienes se demostró anormalidad en la silla turca caracterizada por microadenoma en hipofisis en 4 pacientes, aracnoidocele en 2 y microadenoma más aracnoidocele en 4 pacientes. Todos los sujetos sanos tuvieron silla turca normal.

TABLA 1

DATOS DEMOGRAFICOS DE PACIENTES CON ESCLERODERMIA	
N=10	
Edad Promedio (años)	37.8
Sexo F/M	9/1
Tiempo Evolución de Enfermedad(años)	8
Tipo Esclerodermia Difusa/Limitada	8/2

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 2

NIVELES SERICOS DE PROLACTINA						NIVELES SERICOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO			
PACIENTE	BASAL	30 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN	8:00 HRS	12:00 HRS	16:00 HRS	20:00 HRS
1*	9.35	162.20	181.24	165.91	163.52	.08	.08	.09	.09
2*	3.22	31.72	45.95	37.23	22.80	5.16	1.32	.72	.45
3*	51.62	283.16	273.58	240.36	217.95	.13	.14	.18	.16
4*	10.68	48.36	89.28	51.21	71.69	.13	.18	2.50	.38
5*	6.52	184.90	134.00	93.55	80.36	.10	.07	.32	.22
6*	37.02	174.90	139.00	104.79	69.81	4.27	.17	.29	.04
7*	9.89	229.31	216.33	191.75	148.57	6.46	.28	1.89	.54
8*	25.07	212.78	186.98	125.73	107.53	.06	.08	.06	.09
9*	11.93	217.22	175.61	124.99	130.70	1.50	.33	4.18	.76
10*	23.66	199.05	155.79	107.85	76.13	.63	.50	.28	.54
11**	7.97	7.64	8.24	7.98	8.39	6.53	.13	8.11	7.69
12**	6.90	78.90	80.20	66.50	77.20	.22	.23	7.73	.43
13**	7.20	88.60	54.70	45.90	38.30	5.53	.40	1.35	.94
14**	6.00	81.40	54.00	41.50	38.60	.94	.46	.45	.29
15**	8.00	41.32	43.04	48.44	45.79	14.00	0.59	5.59	4.07
16**	10.00	98.20	75.60	62.90	45.80	.14	.15	1.00	3.80
17**	10.00	73.70	90.30	60.30	51.90	7.24	.26	.38	.19
18**	9.78	126.11	83.82	68.23	64.71	12.72	.14	1.36	11.94
19**	9.00	20.00	23.00	28.00	30.00	.17	.28	.85	.32
20**	10.97	10.75	11.30	21.56	10.80	.27	.53	.08	1.41

PACIENTES CON ESP**

PACIENTES CONTROL SANO*

TABLA 3

NIVELES SERICOS BASALES DE PROLACTINA VS POSTESTIMULACION CON METOCLOPRAMIDA			
	CONTROL X+-DS**	PACIENTES X+-DS**	p***
BASAL	8.18+-1.65	18.8+-15.44	0.56
30 MIN*	61.4+-42.03	174.3+-78.35	0.001
60MIN*	52.4+-30.43	159.7+-63.80	0.000
90MIN*	45.3+-20.34	124.3+-61.71	0.003
120MIN*	41.4+-21.3	108.9+-56.90	0.005

Postestimulación con 10mgs de metoclopramida.*

X +- Desviación Estándar.**

Significancia de $p < 0.05$ prueba t de student's.***

TABLA 4

NIVELES SERICOS DE HORMONA DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES CON ESP VS SUJETOS SANOS			
TIEMPO	PACIENTES X+-SD	CONTROL X+-SD	P
8HRS	0.41+-1.9	-0.43+-1.7	0.31
12HRS	-1.2+-0.56	-1.4+-0.86	0.52
16HRS	0.20+-1.4	-0.73+-1.3	0.15
20HRS	0.26+-1.4	-1.50+-1-02	0.007

TABLA 5

DATOS TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE SILLA TURCA EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA Y SUJETOS SANOS	
PACIENTES	SUJETOS SANOS
1. MICROADENOMA	NORMAL
2. ARACNOIDOCELE	NORMAL
3. MICROADENOMA	NORMAL
4. ARACNOIDOCELE	NORMAL
5. MICROADENOMA	NORMAL
6. MICROADENOMA MAS ARACNOIDOCELE	NORMAL
7. MICROADENOMA MAS ARACNOIDOCELE	NORMAL
8. MICROADENOMA MAS ARACNOIDOCELE	NORMAL
9. MICROADENOMA MAS ARACNOIDOCELE	NORMAL
10. MICROADENOMA	NORMAL

DISCUSION

La ESP, es un padecimiento autoinmune crónica caracterizada por la producción excesiva de la colágena por los fibroblastos en piel y órganos internos así como alteraciones en la microvasculatura y a nivel inmunológico.

Es un padecimiento que afecta más frecuentemente al sexo femenino como se ha demostrado en este estudio con una relación mujer-hombre 9:1; por otra parte es un padecimiento de etiología desconocida en dónde seguramente participan diversos factores, de los cuáles están los ambientales, genéticos y los endocrinos. Respecto a los endocrinos, en los últimos años se ha demostrado que la PRL es una hormona que interactúa con el Sistema Inmunológico(SI).

La PRL es una hormona lactotrofica, inmunoestimuladora de 198 aminoácidos con un peso molecular de 23,500 daltons y que es sintetizada por la adenohipófisis y otros tejidos, como el endometrio, linfocitos T y B, tumores hipofisarios.

En diversos estudios se ha demostrado que la PRL actúa en el sistema inmune mediante la proliferación y estimulación celular y se ha determinado que tiene un papel inmunomodulador(16,19,21). Más recientemente Montgomery demostró que los linfocitos pueden producir una PRL Like(20).

Por otra parte se ha demostrado hiperprolactinemia en enfermedades del tejido conectivo principalmente en LES(16), y otras como AR, SR, síndrome de Sjogren entre otras.

En la actualidad existen pocos estudios en dónde se investiguen la relación entre PRL y ESP. En el presente trabajo se encontró que los 10 pacientes con ESP elegidos en forma aleatoria en una cohorte de 100 pacientes y que clínicamente estaban asintomáticos respecto a alteraciones menstruales, visuales y que orientaran a patología de silla turca, se encontró que tomográficamente el 100% de pacientes se encontraba con patología caracterizada por microadenomas y aracnoidocelos, todos estos pacientes tuvieron cifras mayores de PRL en comparación a la del grupo control sano aunque estos con límites normales altos. A todos esos pacientes a quienes se sometió a estimulación con metoclopramida respondieron con hiperprolactinemia de tipo tumoral que era de esperarse, ya que todos ellos tenían patología a nivel de la glándula hipofisaria.

El papel de la PRL en esos pacientes con ESP no se puede determinar con este estudio, sin embargo puede sugerir que el hecho de tener cifras mayores de PRL que en los controles sanos pudieran estar produciendo una mayor estimulación del sistema inmune y expresión de la enfermedad. El papel de la PRL en la etiopatogenia de la ESP deberá determinarse en estudios futuros.

Debido a que diversos factores de crecimiento, como la insulina like se han involucrado en la etiopatogénesis en la ESP, el papel que puede tener la HC en la estimulación de los fibroblastos para una mayor sobreproducción de la colágena deberá de determinarse en estudios futuros.

Se ha demostrado que pacientes con ESP tiene mayores niveles séricos de HC(22). En este estudio los pacientes con ESP tuvieron cifras de HC más altos que de los controles, siendo estos valores más altos cuando se determinó durante la noche, al igual también deberá de determinarse en estudios futuros

CONCLUSION

1.-Los pacientes con ESP tienen cifras basales de PRL mayores que los controles y su papel de esta hormona deberá de determinarse en estudios futuros.

2.-Los pacientes con ESP presentan patología hipofisiaria caracterizada por microadenoma y aracnoidocele, que explica las cifras mayores de PRL y es probable que pudiera participar en la etiopatogenia de la ESP.

3.-La estimulación con metoclopramida en los pacientes con ESP tuvieron una respuesta de hiperprolactinemia de tipo tumoral comparado a los controles.

4.-Los niveles séricos de HC son mayores en comparación con los controles y su papel de la etiopatogenesis de ESP deberá de determinarse en estudios futuros.

BIBLIOGRAFIA.

1. White B, Baver E A, Goldmish L A, Hochber M C, Katz L M, Korn J H, Guideles For Clinical Trials In Sistemic Sclerosis(Scleroderma) Arthritis Rheum 1995;38:351-360.
2. Systemic Sclerosis Current Pathogenetic Concepts And Future Prospects For Targeted Therapy. 1996;347:1453-58.
3. Black C M.. Scleroderma-Clinical Aspects. J. Intern Med 1993;234:115-118.
4. Pope J E .Bellamy N. Outcome Measurement In Scleroderma Clinical Trials. Semin Arthritis Reum 1993;23,1:22-33.
5. Black C . The Actiopathogenesis Of Systemic Sclerosis, J. Intern Med 1993;234:3-8
6. Gay S, Trabandt A, Mareland L W, Gay R E . Growth Factors, Extracellular Matrix And Oncogenes In Scleroderma, Arthritis Rheum.1992;35,3:304-309.
7. Roy L, Carville E. Scleroderma Rheumatic Disease Of North America.1990;16,143.
8. Needleman B W, Ordoñez J V, Taramelli D, Alms W, Gayer K., Invitro Identification Of Subpopulation Of Fibroblasthat Produces High Levels Of Collagen In Scleroderma Patients. Arthritis Rheuma.1990;33,6:842-52.
9. Black C M. Systemic Sclerosis State Of The Art 1995. Scand J Rheumatol.1995;24:194-196.
10. Ahmed S A, Pehale W J, Talal N.. Sex Hormones, Immune Responses And Autoimmune Diseases Am J Pathol.1985;121:351-355.
11. Reber P M, Madison. Prolactin And Immunodulation Am J Med.1993;59:637-644.
12. Jara L J, Lavallo C, Fraga A, Sanchez C G, Prolactin, Immunoregulation, And Autoimmune Diseases. Semin Arthritis Rheum 1991;20,5:273-284.
13. Prolactin- A Hormone With Immunoregulatory Properties That Leads To New Therapeutic Approaches In Rheumatic Diseases.
14. Spiera R F, Gibofsky A. Silicone Gel Filled Breat Implants And Connective Tissue Disease: An Overview. J. Rheumatol 1994;21:239-45.
15. Mc Murray R W, Allen A S. Long Standig Hyperprolactinemia Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Possible Hormonal Stimulation Of An Autoimmune Diseases J Rheumatol 1994;21:843-50.
16. Allen S H, Sharp G C, Warg G. Prolactin Levels And Antinuclear Antibody Profiles In Women Tested For Connective Tissue Disease . Lupus 1996;5:30-37.

17. Kooijman R. Prolactine. Growth Hormone, An Insulin-Like Growth Factor In The Immune System. *Advances In Immunology*.1995;63:377-454.
18. Harrison, Isserlbacher, Braunwold, Slcerosis Sitemica(Sclerodermia). *Principios De Medicina Interna* 13a. Ed.:1904-1910
19. Berezi J. Nagy E, et al Regulation of humoral immune response in rats by pituitary homones.*Acta Endocrinol*.1981;98:506-13.
20. Montgomery DW, Zukoski et al. Concavalin A-stimulated murine splenocytes produce a factor with prolactin-like bioactivity and immunoreactivity.*Biochem Biophys Res Commun*.1987;145:692-8
- 21.Gellersen B, Bohnet HG et al. Prolactin-like protein in murine splenocytes: morphological and biochemical. *Prog Neuro Endocrin Immunol* 1990;3:188.
22. Vera Lastra O. Espinoza Y, Ariza R et al. Eje Hipofisis-hipotalamo, gonada, prolactina y hormona de crecimiento en pacientes con Esclerosis Sistémica. *Medicina Interna* 1995;11,4(suppl):110.