

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

8
209

DETERMINACION DE PROLACTINA SERICA Y
URINARIA COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD DE LA
NEFROPATIA LUPICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ROSA ELENA PRIETO PARRA

ASESOR: DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMON



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**DETERMINACION DE PROLACTINA SERICA Y
URINARIA COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD DE LA
NEFROPATIA LUPICA.**


DRA. ROSA ELENA PRIETO PARRA.

MEDICO RESIDENTE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA.



DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMON.

ASESOR DE TESIS Y JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA.



DR. ARTURO ROBLES PARAMO.

SECRETARIO DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION.



DETERMINACION DE PROLACTINA SERICA Y URINARIA COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD DE LA NEFROPATIA LUPICA.

AUTORES:

- * Dra. Rosa Elena Prieto Parra.
Médico Residente servicio de Reumatología.
- * Dr. Juan Manuel Miranda Limón.
Jefe del Servicio de Reumatología.

COLABORADORES:

- * Dr. Luis Javier Jara Quezada.
Médico adscrito al servicio de Reumatología.
- * Dra. Maria del Consuelo Calleja.
Médico adscrito al servicio de Patología.
- * Quimica Lourdes Irigoyen Garcia.
Jefe de Laboratorio de Reumatología.
- * Tec. Esther Cervantes Flores.
Laboratorio de Reumatología.
- ** Dr. Ramón Paniagua.
Coordinación de Investigación Médica.
- ** Quimica Guadalupe Garcia.
Laboratorio de Investigación Médica.

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

- * Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.
- ** Coordinación de Investigación Médica. H.E.C.M.N. Siglo XXI.

INDICE

	Páginas
Título.	1
Autores.	2
Indice.	3
Introducción.	4
Antecedentes.	8
Objetivo.	11
Pacientes y métodos.	12
Resultados.	15.
Discusión.	19
Conclusiones.	22
Anexos.	23
Bibliografía.	27

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, multisistémica de etiología desconocida, con diversas manifestaciones clínicas y de laboratorio, un curso y pronóstico variable. Las anomalías inmunológicas conducen a una producción de autoanticuerpos excesiva, algunas de las cuales causan daño citotóxico, mientras que otras participan en la formación de complejos inmunes que resulta en inflamación; sin embargo el papel patogénico de los autoanticuerpos es desconocida.

Las manifestaciones clínicas son el resultado de inflamación a varios órganos y sistemas incluyendo piel, membranas mucosas, serosas, articulaciones, riñón, pulmón, cerebro, corazón, etc. La afección a órganos puede ser única o presentarse con cualquier combinación y la afección a órganos vitales tiene un papel preponderante en la morbimortalidad .

La morbimortalidad en LES resulta del daño tisular debido al propio proceso de la enfermedad, infecciones en huésped inmunocomprometido o a la terapia misma. La prevalencia de LES varía desde 15 a 50/100,000 habitantes; su incidencia de 2 a 7/100,000/año, con un claro predominio por el sexo femenino de 6 a 10 : 1 y un pico entre los 15 y 45 años (1). Estas últimas observaciones han servido de base para sustentar cambios hormonales en la patogenia de LES (2).

Manifestaciones renales en LES

La afección renal se presenta en aproximadamente un 5 a 20% al inicio de la enfermedad, pero llega a presentarse en un 50% o más de las pacientes durante el curso de la misma. La supervivencia de los pacientes con LES y en general aquellos con nefritis ha mejorado en los últimos 50 años siendo de 80% a 5 años; 70% a 10 años y 53% a 20 años (3 y 4). Existe una gran variedad en las características de las lesiones renales y en su expresión clínica; por ello, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado la nefropatía lúpica histológicamente en 6 clases o/u con subdivisiones (5). (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación, frecuencia y características de la nefritis lúpica de acuerdo a la O.M.S.

-
- I. Normal o de cambios mínimos. (1-4%).**
- a) normal por todas las técnicas.
 - b) normal al microscopio de luz, pero con depósitos al microscopio electrónico o por inmunofluorescencia.
- II. Mesangial. (20%).**
- a) leve hiper celularidad.
 - b) moderada hiper celularidad.
- III. Glomerulonefritis proliferativa focal. (25%).**
- a) lesiones necrotizantes activas.
 - b) lesiones esclerosantes activas.
 - c) lesiones esclerosantes.
- IV. Glomerulonefritis proliferativa difusa. (37%).**
- a) sin lesiones segmentarias.
 - b) lesiones necrotizantes activas.
 - c) lesiones esclerosantes activas.
 - d) lesiones esclerosantes.
- V. Membranosa. (13%).**
- a) membranosa pura.
 - b) asociada con categoría II.
 - c) asociada a categoría III (a-c).
 - d) asociada a categoría IV (a-d).
-
- V. Esclerosante.**
-

Mesangial

En la subclasificación IIa se encuentran glomerúlos normales al microscopio de luz, pero con depósitos inmunes mesangiales a la observación por inmunofluorescencia o microscopio electrónico. En la IIb existe una moderada proliferación de células mesangiales y depósitos en la matriz mesangial y, ocasionalmente en capilares glomerulares.

Clinicamente pueden presentar leve proteinuria o hematuria, o permanecer asintomáticos.

Glomerulonefritis proliferativa focal.

Menos de la mitad de las nefronas presentan proliferación irregular prominente de endotelio y matriz mesangial, usualmente en la periferia de los penachos glomerulares.

En sitios de inflamación activa hay acumulación de polimorfonucleares, necrosis fibrinoide, cariorrexis y medias lunas celulares. Los cambios túbulo-intersticiales; si están presentes, tienden a ser focales.

En la inmunofluorescencia se observan depósitos mesangiales y algunos subendoteliales de complemento e inmunoglobulinas, principalmente IgG y C3.

Clinicamente presentan hematuria microscópica con moderada a severa proteinuria, pueden cursar con hipertensión arterial o insuficiencia renal.

Glomerulonefritis proliferativa difusa.

Se encuentran los mismos cambios que en la clase III, pero más extensos afectando casi todos los glomérulos; tienen marcada hiper celularidad endotelial y engrosamiento mesangial frecuentemente obliterando los espacios capilares; existe necrosis extensa, infiltrado inflamatorio en el intersticio, medias lunas celulares y esclerosis; hay lesiones túbulo-intersticiales fibrosantes atroficas e inflamación frecuentemente extensa .

En la inmunofluorescencia se observan depósitos granulares extensos de inmunoglobulinas, complemento, fibrina a lo largo de la membrana basal glomerular, de las paredes de los capilares peritubulares y en áreas mesangiales y subendoteliales.

Clinicamente es la de pronóstico más pobre, presentan hematuria micro o macroscópica, proteinuria en rangos nefróticos, azotemia, insuficiencia renal crónica, e hipertensión arterial sistémica.

Membranosa.

Presentan engrosamiento difuso, regular de paredes capilares, poca expansión mesangial, poca proliferación o necrosis, los túbulos y el intersticio son habitualmente normales. Es rara su presentación pura siendo más frecuente observar los cambios del glomérulo en combinación con los hallazgos mencionados en las clases antes descritas.(6).

ANTECEDENTES

En la patogenia de la nefritis lúpica participan anticuerpos contra el DNA nativo y DNA de cadena sencilla, anti Ro, anti La, anti histonas y otros sistemas antígeno anticuerpo. También participan complejos inmunes circulantes que se depositan en el glomerulo produciendo activación del complemento y de la cascada de la coagulación con el reclutamiento e infiltración glomerular por células del sistema inmune que amplifican la respuesta inflamatoria (7,8).

Varias citocinas principalmente IL4 e IL6 se han involucrado en la patogénesis de la misma, estudiándose sus interacciones con células glomerulares, infiltrados celulares con la matriz extracelular, así como factores humorales (9,10). Sin embargo el papel de las hormonas en la patogenia de la nefritis lúpica es desconocido. En los últimos años se ha sugerido que la hormona lactotrófica prolactina (PRL) podría tener un papel en la patogenia de LES modulando la respuesta inmune, humoral y celular.

Prolactina y LES

Recientemente se ha sugerido una interacción entre el sistema neuroendócrino y el sistema inmune de tipo bidireccional. Las células del sistema inmune son capaces de expresar RNA mensajero para hormonas y neuropéptidos; sintetizan, secretan y tienen receptores para estas sustancias. Por otro lado, las células del sistema neuroendócrino (células gliales, astrocitos, células de la hipófisis anterior) tienen receptores y pueden sintetizar interleucinas (11).

La prolactina, una hormona lactotrófica secretada principalmente por la hipófisis anterior, es un péptido de 24 Kd con 198 aminoácidos y 3 uniones disulfuro; su gen codificador se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 en el cual también se codifica la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad, cerca del gen de la enzima 21 hidroxilasa (12). En ausencia de estímulo como succión o stress, la secreción de prolactina esta restringida por la dopamina hipotalámica.

Se ha acumulado en los últimos años una gran cantidad de evidencias por estudios *in vitro* e *in vivo* que señalan el papel inmunomodulador de la prolactina (13,14,15). Este concepto se basa en los siguientes hallazgos:

- Es comitogénica y mitogénica para linfocitos murinos y humanos.
- Estimula la expresión de genes relacionados a factores de crecimiento como c-myc, IFN, etc.
- Induce la expresión del receptor de interleucina 2 (junto con concanavalina A) y aumenta la secreción de ésta citocina.
- Existen receptores de alta afinidad para la prolactina expresados en varios tejidos, incluyendo linfocitos murinos, células T, B, NK humanas, monocitos y epitelio tímico.
- Estimula la producción de anticuerpos tanto *in vivo* como *in vitro*.
- Estimula la respuesta inmune mediada por células.
- Modula la actividad de la enzima ornitina descarboxilasa (enzima pivote en la diferenciación, proliferación y diferenciación de linfocitos) en linfocitos T en forma dosis dependiente.
- Activa la enzima protein cinasa C.
- La interleucina 6, el interferón alfa, el factor de necrosis tumoral y el factor activador de plaquetas estimulan la síntesis y liberación de la prolactina.
- Los linfocitos son capaces de producir una proteína semejante a la prolactina con actividad biológica. (funcionando como factores de crecimiento autócrino para la linfoproliferación).

Con estos antecedentes es probable que la prolactina pueda tener algún papel en la patogenia de LES y otras enfermedades autoinmunes. El primer informe de prolactina en LES fué hecho en 1987 por Lavalley y cols. quienes encontraron niveles de prolactina elevados en hombres con LES (16). Posteriormente, se encontró hiperprolactinemia en un grupo de mujeres con LES y embarazo. Es de interés mencionar que los valores mas altos de prolactina se observaron en pacientes con LES activo en comparación con controles (17).

Sin embargo la prevalencia de hiperprolactinemia en LES y otras enfermedades reumáticas era desconocida. En un estudio de 130 pacientes con diversas enfermedades reumáticas se encontró una elevada prevalencia (22%) de hiperprolactinemia (más de 20 ng/ml) en pacientes con lupus eritematoso sistémico en directa correlación con actividad clínica y serológica (18).

En forma paralela con estas observaciones clínicas McMurray y cols. estudiaron la influencia de la prolactina en el modelo murino NZB/W y demostraron que la hiperprolactinemia agrava la enfermedad y acelera la mortalidad en estos ratones (19). Posteriormente los mismos autores observaron mejoría de LES murino y humano tratados con bromocriptina (20,21).

Sin embargo el papel de la prolactina sobre la reactivación de LES en órganos específicos es poco conocido, así como también se desconoce el significado que puede tener la prolactina en otros líquidos corporales.

OBJETIVO

Con estos antecedentes nuestro objetivo fue determinar si los niveles séricos y/o urinarios de prolactina son útiles como marcadores de actividad en nefropatía lúpica

PACIENTES Y METODOS

Población de estudio: Se incluyeron pacientes de la consulta externa del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que reunieran los siguientes criterios de inclusión: a) criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (22), b) edad entre 16 y 45 años; c) evidencia de daño renal manifestado por disminución de la depuración de creatinina más del 30% y sedimento urinario activo (con hematuria, proteinuria y presencia de cilindros); d) biopsia renal al inicio del estudio.

Las biopsias renales se clasificaron de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud. Se determinaron también los índices de actividad y de cronicidad (23).

La actividad de lupus eritematoso sistémico se determinó por el método del MEX-SLEDAI (24).

Se determinaron en forma mensual pruebas de funcionamiento renal que incluyen: depuración de creatinina y albúmina en orina de 24 horas, examen general de orina, química sanguínea, así como cultivos y evaluación clínica en general.

Además cada cuatro meses se realizaron determinaciones de anticuerpos antinucleares por el método de inmunofluorescencia, anticuerpos anti-DNA por el método de *Critidia Lucillae*, complemento por el método de nefelometría y prolactina tanto en suero como en orina por radioinmunoanálisis. Las muestras séricas y urinarias se tomaron en forma simultánea matinal y en ayunas y fueron almacenadas a -20° C para su procesamiento posterior.

No se incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica o que tuvieran otras causas de hiperprolactinemia como embarazo, medicamentos, microadenomas pituitarios, hipotiroidismo.

La evaluación de la actividad renal se realizó de acuerdo a los criterios expuestos en la tabla 2.

Tabla 2. Actividad clínica renal.

- Más de 5 eritrocitos por campo en Examen general de orina.
 - Más de 2 cilindros por campo en examen general de orina.
 - Más de 0.5 gramos de albúmina en orina de 24 horas.
 - Reducción del 30% o más de la depuración de creatinina.
 - Aumento del 30% o más de la creatinina sérica.
-

La actividad renal se clasificó de la siguiente forma calificándose entre 0 y 3:

Ausente	(0)	Cuando no había ningún criterio.
Leve	(1)	Cuando había un criterio.
Moderada	(2)	Cuando había dos o tres criterios.
Severa	(3)	Cuando había cuatro o cinco criterios.

Análisis estadístico

Se utilizaron pruebas no paramétricas:

1. Prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates cuando fue apropiado para **comparar la diferencia entre proporciones.**
2. Prueba de U de Mann- Whitney para comparar medianas entre grupos.
3. Prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para muestras dependientes.
4. Se utilizó el programa SPSS versión 6.0 para Windows.

RESULTADOS

Se estudiaron 26 pacientes con una edad promedio de 28.51 años, la evolución de la enfermedad fue en promedio de 47.96 meses con un rango de 2 a 175 meses, la evolución de la nefropatía al momento de la biopsia fue de 17.25 meses con un rango de 1 a 60 meses.

En el estudio histopatológico la clasificación obtenida fue la siguiente: glomerulonefritis proliferativa focal en 4 pacientes, glomerulonefritis proliferativa difusa en 20 pacientes y membranosa en 2 pacientes. (Tabla 3).

Tabla 3. DATOS GENERALES.

Número de pacientes	promedio (rango)
Edad (años)	26
Evolución de LES (meses)	28.51 (16-45)
Evolución de la nefritis (meses)	47.96 (2- 175)
	17.25 (1- 60)
Clase histopatológica	
Proliferativa focal (III)	4 pacientes.
Proliferativa difusa (IV)	20 pacientes.
Membranosa (V)	2 pacientes.

El promedio de índice de actividad en el estudio histopatológico fue de 6.68 con un rango de 2 a 11 y el de cronicidad fue de 3.36 con un rango de 1 a 7. El promedio de la calificación del MEX SLEDAI al momento de la biopsia fue de 15.5 con un rango de 1 a 27. La actividad renal de acuerdo a los criterios mencionados en la tabla 2 se

documentó en 23 pacientes al momento de la biopsia y el promedio de los niveles de prolactina de todas las pacientes fue de 19.8 en suero y de 0.71 en orina (Tabla 4).

Tabla 4. RESULTADOS BASALES

	media (rango)
Biopsia renal	
índice de actividad	6.68 (2- 11)
índice de cronicidad	3.36 (1 - 7)
MEX SLEDAI	15.53 (1 - 27)
pacientes con actividad renal	23
Prolactina	
Sérica	19.86 (1 - 35)
Urinaria	0.60 (0.01- 3.1)

Doce pacientes tuvieron hiperprolactinemia con valores por arriba de 20 ng por ml, y 14 fueron normoprolactinémicos. No hubo diferencias significativas cuando se comparó la clase de glomerulonefritis, los índices de actividad y cronicidad en la biopsia, la actividad renal clínica o la calificación del MEX SLEDAI. En contraste, 50% de los pacientes hiperprolactinémicos tuvieron presencia de anticuerpos anti DNA en comparación con 20% de los pacientes normoprolactinémicos. (Tabla 5).

Tabla 5. PROLACTINA SERICA EN NEFRITIS LUPICA

PRI. sérica	Clase GMN	Indices act/Cronic.	Actividad renal (num. pac)	MEX SLEDAI	Anti DNA
> 20ng/ml (n = 12)	III = 1 IV = 9 V = 2	5.83 ± 3 / 4 ± 1.7	11 (92%)	16 ± 6.3	6 (50%) *
< 20 ng/ml (n = 14)	III = 3 IV = 11	7.2 ± 4.1 / 3.1 ± 1.4	12 (85.7%)	15.8 ± 4.8	3 (20%)

* p= < 0.05.

La prolactina urinaria fue correlacionada con los grados de actividad renal, observándose una mayor cantidad de prolactina urinaria promedio 0.85 en 16 pacientes con actividad moderada a severa en comparación con los niveles de prolactina cuando la actividad a nivel renal era mínima o nula con un promedio de 0.23 y 0.08 respectivamente. Se observó también que los pacientes que secretaron mayor cantidad de prolactina en orina presentaron albuminuria mayor de 3 gramos (Tabla 6).

Tabla 6. Prolactina urinaria en nefritis lúpica.

ACTIVIDAD RENAL				
	SEVERA (n = 6)	MODERADA (n = 10)	LEVE (n = 7)	AUSENTE (n = 3)
PRL urinaria (ng/ml) (promedio)	0.84	0.86	0.23	0.06

ALBUMINA > 3GRS/ ORINA 24HRS		
	> 3 grs. (n = 11)	< 3 grs. (n = 13)
PRL urinaria (ng/ml) (promedio)	0.85	0.46

Se observó también una asociación directa entre actividad renal y niveles de prolactina tanto séricos como urinarios desde el momento de la biopsia hasta el seguimiento a 8 meses. Los valores promedios de prolactina séricos y urinarios estuvieron elevados simultáneamente con la actividad renal en la evaluación basal. A los 4 meses y bajo tratamiento se observó un descenso en los 3 parámetros lo cual fue similar a lo observado a los 8 meses del seguimiento (Tabla 7).

Tabla 7. Niveles de PRL y actividad renal

	Bnsal	4 meses	8 meses
Prolactina sérica (ng-ml)	19.85	14.6	16.6
Prolactina urinaria (ng-ml)	0.60	0.33	0.54
Actividad renal	1.7	1.3	1.47

DISCUSION

Este estudio demostró hiperprolactinemia en 12 de 26 pacientes (46%) con nefritis lúpica, 11 de ellos presentaron actividad clínica. Además, 9 de estos pacientes tuvieron lesiones proliferativas difusas con mayor grado de actividad que de cronicidad. Sin embargo, probablemente debido al pequeño número de pacientes, estos valores no tuvieron significancia estadística cuando se comparó con el grupo normoprolactinémico.

Ambos grupos de pacientes tenían MEX SLEDAI elevado, pero hubo una tendencia a ser mayor en el grupo hiperprolactinémico. De notable interés fué el hallazgo de una mayor frecuencia de anticuerpos anti-DNA en el subgrupo de pacientes con hiperprolactinemia alcanzando significancia estadística ($p < 0.05$).

Estos hallazgos sugieren una relación entre lupus activo y prolactina elevada confirmando observaciones previas (18). También se ha encontrado asociación entre hiperprolactinemia y anticuerpos antinucleares y recientemente se ha sugerido una relación entre hiperprolactinemia y anti-DNA en pacientes menores de 50 años (25). En apoyo de estos hallazgos otro estudio demuestra que los linfocitos de pacientes con LES sintetizan anti-DNA in vitro cuando se estimulan con prolactina (26).

El modelo murino B/W desarrolla en forma espontánea anticuerpos anti DNA y anticuerpos contra la glicoproteína principal de la envoltura de retrovirus murino (GP 70) y mueren por glomerulonefritis por complejos inmunes; en este modelo se ha demostrado que la hiperprolactinemia producida por implantes de pituitaria acelera la autoinmunidad en ambos sexos ya que se asocia a presencia prematura de estos anticuerpos así como de

inmunoglobulinas IgM e IgG, y disminución en la longevidad de los ratones por glomerulonefritis y vasculitis (19,27).

Los valores de prolactina en orina en condiciones fisiológicas como lactancia o embarazo son aproximadamente un décimo de las concentraciones séricas y reportes de su determinación en orina de 24hrs. son menores o igual a 0.3ng/ml. (28,29). Otro hallazgo de interés en nuestro estudio fue la presencia de prolactina urinaria. El promedio de PRL urinaria que se encontró en nuestros 26 pacientes fue de 0.6 ng/ml. Sin embargo cuando se analizaron de acuerdo a la severidad de la actividad a nivel renal hubo una asociación directa entre prolactina urinaria elevada y mayor grado de actividad renal. Nueve pacientes tuvieron prolactina urinaria mayor de 0.4 ng/ml y las 9 presentaron actividad renal clínica. No hubo relación con proceso infeccioso urinario y ninguna de las pacientes tuvo enfermedad renal terminal.

Así mismo, cantidades más elevadas de prolactina urinaria se asociaron a la presencia de mayor albuminuria, alrededor de rangos nefróticos en comparación con los pacientes que tuvieron niveles de prolactina urinaria bajos. Reportes previos (19) asocian hiperprolactinemia con mayor grado de albuminuria traduciendo mayor deterioro renal, pero hasta el momento no hay reportes sobre asociación de prolactina urinaria y nefritis lúpica.

El hallazgo de PRL en orina no se explica por la presencia de albuminuria ya que es una proteína que no requiere de albúmina para su transporte (30); por lo que pudiera deberse a la presencia de daño glomerular con alteraciones en la permeabilidad e hiperfiltración de PRL; a la presencia de receptores en tejido renal para el transporte

de PRL desde la circulación al filtrado glomerular; o a la producción in situ de PRL por células semejantes a macrófagos, linfocitos T y linfocitos B de tejido renal estimulando o como consecuencia del proceso inflamatorio. En apoyo de esta hipótesis se ha encontrado prolactina en líquido cefalorraquídeo de pacientes con LES neurológico sugiriendo síntesis intratecal de PRL (31). Aún más, un estudio reciente reporta la producción de proteínas semejantes a PRL por linfocitos B de sangre periférica de pacientes con LES (32).

Las determinaciones seriadas de prolactina tanto en suero como en orina confirmaron la relación entre hiperprolactinemia y actividad renal observándose una disminución progresiva de prolactina en relación directa con la mejoría clínica de la nefritis lúpica.

CONCLUSIONES

1. Se confirma la presencia de hiperprolactinemia en un subgrupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico.
2. No se encontró relación estadísticamente significativa entre hiperprolactinemia y la calificación de MEX SLEDAI ya que los pacientes normoprolactinémicos tuvieron calificación elevada. Sin embargo, hubo una tendencia a ser mayor en el grupo hiperprolactinémico.
3. Se encontró una relación entre hiperprolactinemia y nefritis activa.
4. Los niveles elevados de prolactina urinaria están directamente relacionados con un mayor grado de deterioro renal.
5. Se encontró asociación entre hiperprolactinemia y la presencia de anticuerpos anti DNA.
6. Nuevos estudios son necesarios para dilucidar el significado patogénico de estos hallazgos.

ANEXOS

NEFROPATIA LUPICA

NOMBRE _____ EDAD _____ CEDULA _____
 DOMICILIO _____ TEL: _____
 F. INICIO LES: _____ F. INICIO NEFROPATIA _____
 F. BIOPSIA _____ No. DE BIOPSIA _____

FECHA				
T/A				
EDEMA				
UREA				
CREAT.				
ALBUM.				
DEP. CR.				
ALB/24HR				
EGO:				
HG				
ALB				
LEUCOS				
ERITR.				
CILIND				
OTROS				
INMUNOL.:				
AAN.				
antiDNA				
aCL				
ANCAS				
C3				
C4				
B CH50				
IgG				
IgA				
IgM				
IL 6				
PROLAC				
U IL 6				
U PROLAC				
TRATAM.				
FECHA				
PULSOS;				
CFM.				
MPD				
V. ORAL:				
PDN				
CFM				
AZA				
ANTIHIPERT				
HIPOLIPEN:				
INFECCION:				
OBSERVACIONES:				

NEFROPATIA LUPICA

NOMBRE _____ BIOPSIA _____

CEDULA _____ FECHA _____

25%(+) / 25%-50%(++) / 50%(+++).

GLOMERULOS:

- * Necrosis fibrinoide.(x2) _____
- * Proliferación extracapilar.(x2) _____
(Medias lunas celulares).
- * Proliferación endocapilar _____
- * Depósitos subendoteliales. _____
- * Infiltrado leucocitario/asas de alambre _____
- c Esclerosis segmentaria _____
- c Esclerosis global. _____
- Trombosis intracapilar. _____

TUBULOS:

- c Atrofia. _____

INTERSTICIO:

- * Infiltrado leucocitario. _____
- c Fibrosis. _____

VASOS:

- * Necrosis. _____
- * Trombosis. _____
- * Fibrosis. _____
- * Microangiopatía trombótica. _____
- * Vasculitis necrosante. _____

INMUNOFLORESCENCIA _____

INDICE DE ACTIVIDAD (A) _____

INDICE DE CRONICIDAD (C) _____

CLASIFICACION _____

MEX SLEDAI

<p>_____ (8) Alteraciones neurológicas.</p>	<p><u>Psicosis</u>: Alteraciones severas de la percepción de la realidad, incluye alucinaciones, incoherencias pérdida de asociaciones, pensamiento ilógico, bizarro, comportamiento desorganizado o catatónico. Excluye causas de uremia o drogas.</p> <p><u>E.V.C.</u>: Nuevo síndrome, excluye aterosclerosis.</p> <p><u>Convulsiones</u>: Inicio reciente. Excluye causas infecciosas, metabólicas o por drogas.</p> <p><u>Síndrome orgánico cerebral</u>: Función mental alterada con daño en orientación, memoria u otra función intelectual de inicio rápido, con hallazgos clínicos fluctuantes:a) pérdida de conciencia con capacidad reducida para enfocar e inhabilidad para mantener la atención en el medioambiente. Y por lo menos 2 de los siguientes: b) alteraciones de percepción, lenguaje incoherente, insomnio, incremento o disminución de la actividad psicomotora. Excluye causas metabólicas, infecciosas y drogas .</p> <p><u>Mononeuritis</u>: déficit sensorial o motor de reciente inicio en uno o varios nervios craneales o periféricos.</p> <p><u>Atletitis</u>: Paraplejía y/o pérdida del control de vejiga o intestino de reciente inicio. Excluye otras causas.</p>
<p>_____ (6) Alteraciones renales</p>	<p><u>Cilindros</u>: Granulares o hemáticos.</p> <p><u>Hematuria</u>: > 5 eritrocitos por campo. Excluye otras causas.</p> <p><u>Proteinuria</u>: Reciente inicio, > 0.5 gr/L.</p> <p>Incremento en creatinina > 5mg/ml.</p>
<p>_____ (4) Vasculitis</p>	<p>Úlceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla. Datos en biopsia o angiograma de vasculitis.</p>
<p>_____ (3) Hemólisis</p>	<p>Hemoglobina < 12.0gr/dl y reticulocitos corregidos > 3%.</p> <p>Trombocitopenia < 100,000 plaquetas. No debidas a drogas.</p>
<p>_____ (3) Miositis</p>	<p>Dolor y debilidad muscular proximal, asociado a elevación de CPK.</p>
<p>_____ (2) Artritis</p>	<p>Más de 2 articulaciones dolorosas, inflamadas o con derrame.</p>
<p>_____ (2) Alteraciones</p>	<p><u>Rash malar</u>: De reciente inicio o recurrencia de eritema malar.</p> <p><u>Úlceras mucosas</u>: De inicio reciente o ulceraciones o males o nasofaríngeas recurrentes.</p> <p><u>Alopecia</u>: Pérdida del cabello anormal difusa o caída fácil.</p>
<p>_____ (2) Serositis</p>	<p><u>Pleurales</u>: Historia convincente de dolor pleurítico o frote o líquido pleural en el examen físico.</p> <p><u>Pericarditis</u>: Historia convincente de dolor pericárdico o frote audible.</p> <p><u>Peritonitis</u>: Dolor abdominal difuso.</p>
<p>_____ (1) Fiebre</p>	<p>> 38 GC excluyendo infección.</p>
<p>_____ Fatiga</p>	<p>Fatiga inexplicable.</p>
<p>_____ (1) Leucopenia</p>	<p>Leucocitos < 4000 / mm cúbico no debido a drogas.</p>
<p>_____ Linfopenia</p>	<p>linfocitos < 1,200 / mm cúbico no debido a drogas.</p>
<p>_____</p>	<p>PUNTUACION TOTAL, MEX-SLEDAI</p>

BIBLIOGRAFIA

1. Gladman D.; Murray B.U.: Systemic lupus erythematosus in: Klippel J.H.; Dieppe P.A.; eds. *Reumatology*. London: editorial Mosby Year Book Europe, 1994; 6.2.1-6.2.20.
2. Lahita R.G.; Bradlow H.L.; Kunkel H.G.; Fishman J: Alterations of estrogen metabolism in SLE. *Arthritis Rheum.* 1979; 22: 1195-1198.
3. Baldwin D.S.; Gluck M.C.; Lowenstein J.; et al: Lupus nephritis: Clinical course as related forms and their transitions. *Am J. Med.* 1977; 62: 12-30.
4. Donadio Jr. J.V.; Hart G.M.; Bergstra L.H.; Holley K.E.: Prognostic determinants in lupus nephritis: a Long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995; 4: 10-15.
5. Austin H. A.; Muenz L.P.; Joyce K.M.; et al: Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int.* 1984; 25: 689-695.
6. Golbus J.; McCune J.: Lupus nephritis clasification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1994; 20: 213-242.
7. Pollak V.E.; Pinari C.L.: Lupus nephritis. In: Wallace D; Hahn B. Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Pennsylvania. Editorial Lea Febiger. 1992: 525-541.
8. Kant K.S.; Pollak V.E.; Weis M.C. et al: Glomerular Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus: prevalence and significance. *Medicine* 1981; 60: 71-86.
9. Hori Y.; Iwano, M; Hirata E.; et al: Role of interleukin 6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* 1993; 39: s71-75.
10. Okad H.; Konishi K.; Nakasato, Y.; et al.: Interleukin 4 expression in mesangial proliferative glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23: 242-246.

11. Blalock J.E.: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.* 1989;69:1-32.
12. Owerbach D.; Rutter W.J.; Cooke N.E.; Martial J.A.; Shows T.B.: The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981;212:815-16.
13. Jara L.J.; Lavalle C.; Fraga A.; et al: Prolactin, immunoregulation and autoimmune disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 1991;20:273-84.
14. Chikanza J.C.; Panayi G.S.: Hypothalamic-pituitary mediated modulation of immune function: prolactin as a neuroimmune peptide. *B.M.J.* 1991;30:203-7.
15. Gala R.R.; Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc.Soc. Exp. Biol. Med.* 1991;198:513-27.
16. Lavalle C.; Loyo E.; Paniagua R.; et al: correlation study between prolactin and androgens in male patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* 1987;14:268-72.
17. Jara-Quezada L.; Graef A.; Lavalle C.: Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* 1991;18: 349-53.
18. Jara L.J.; Gomez Sanchez C.; Silveira L.H.; Martinez-Osuna P.; Vasey F.B.; Espinoza L.R.: Hyperprolactinemia in Systemic Lupus Erythematosus. (SLE): association with disease activity. *Am. J. med. Sc.* 1992; 303: 222-6.
19. McMurray R.; Keisler D.; Kamuckel K; Izui S; Walker S: Prolactin influences autoimmune disease activity in the female B/W Mouse. *J. Immunol.* 1991;147: 3780-7.
20. Walker S.E.; Allen, S.H.; Hoffman R.W.; McMurray R.W.:Review. Prolactin: a stimulator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 3-9.

21. McMurray R.W.; Weidensaul D.; Allen S.H.; Walker S.E.: Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* 1995;22: 2084-91.
22. Tan E.M.; Cohen A.S.; Fries J.F.; et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum.* 1982;25: 1271-1277.
23. Austin H.A.; Muenz L.R.; Joyce K.M.; et al: Prognostic factors in lupus nephritis: contribution of renal histopatologic data. *Am. J. Med.* 1983;75:383.
24. Guzman J.; Cardiel M.H.; Arce- Salinas A.; et al: measurements of disease activity in SLE. Prospective validation of 3 clinical indices. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1551-8.
25. Allen S.H.; Sharp G.C.; Conley C.; Wang G.; Walker S.E.: Antibody profiles in hyperprolactinemic women with connective tissue disease. *J. Rheumatol.* 1996 In press.
26. Gutierrez M.A.; Molina J.F.; Jara L.J.; et al: Prolactin and systemic lupus erythematosus (SLE): Prolactin-induced immunoglobulin and autoantibody production by peripheral blood mononuclear cells of SLE and normal individuals. *J. Aller. Immunol.* 1996; In press.
27. McMurray R; Keisler D; Izui S; Walker S.: Hyperprolactinemia in male NZB/NZW (B/W) F1 mice: accelerated autoimmune disease with normal circulating testosterone. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994;71:338-43.
28. Haber G.; Shany J.: Direct radioimmunoassay of human prolactin in semen, serum, and urine. *J. Endocrinol.* 1977;72:391-392.
29. Sinha Y.N.; Selvy F.W.; Banderlaan W.P.: Radioimmunoassay of prolactin in the urine of mouse and man. *J. Clin. Endocrinol. metab.* 1973;36:1039-1042.

30. Cook N.E.; Prolactin: normal synthesis, regulation and action. Degroot L. J. Eds. Endocrinology second edition. Vol. 1 1989. W.B. Sanders Company: 384-407
31. Jara L.J.; Zazueta B; Irigoyen L.; Ortiz M.; Bravo G.; Fraga A.: Prolactin (PRL) and interleukin 6 (IL6) in the cerebrospinal fluid(CSF) of patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. Arthritis and Rheum. 1993, 36: 288 (abstract 296).
32. Gutiérrez M.A.; Molina J.F.; Jara L.J.: Prolactin and systemic lupus erythematosus : Prolactin secretion by SLE Lymphocytes and proliferative (autocrine activity). Lupus 1995; 4: 348-352.