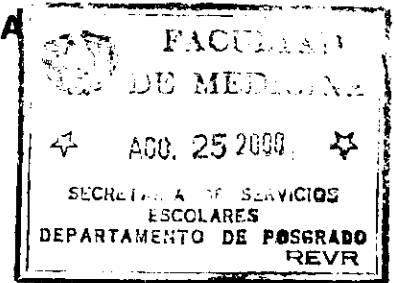


11244

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA



TESIS

**PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA Y DE ANTICUERPOS
ANTI-PROLACTINA EN PACIENTES CON
SINDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

PARA RECIBIR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

PRESENTA

DRA. CLAUDIA LILIANA LARRONDO HERNANDEZ

ASESOR DE TESIS

DR. CARLOS RIEBELING NAVARRO

282478 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



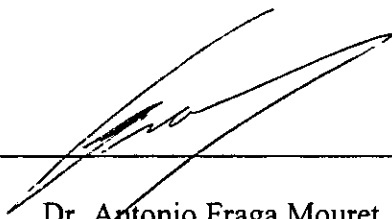
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

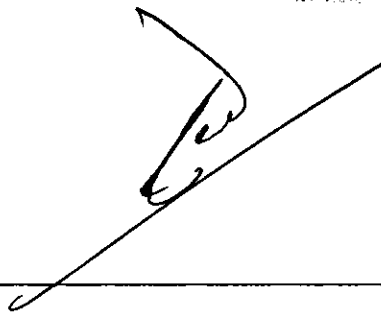
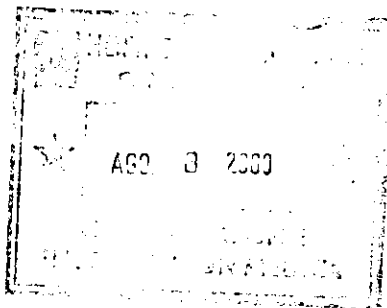
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOJA DE FIRMAS

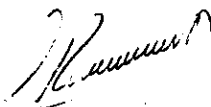


Dr. Antonio Fraga Mouret
Jefe del Departamento Clínico de Reumatología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."

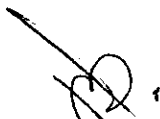


Dr. Niels H. Wachter Rodarte
Jefe de División de Educación Médica e Investigación
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."

HOJA DE FIRMAS
INVESTIGADORES ASOCIADOS



Dr. Carlos Riebeling Navarro
Médico de Base del Servicio de Reumatología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
"Dr Bernardo Sepúlveda G."



Dr. Francisco Blanco Favela
Investigador Asociado
Unidad de Investigación Médica
en Inmunología, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

INDICE

Introducción.....	1
Hipótesis.....	8
Objetivo.....	9
Material y Métodos.....	9
Resultados.....	14
Discusión.....	17
Conclusiones.....	20
Referencias.....	21
Anexo y tablas.....	27

INTRODUCCION

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la infiltración de linfocitos y células plasmáticas al tejido glandular, originando disminución en su función. Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas siendo las más comunes la sequedad ocular y oral (xerofthalmia y xerostomía). Puede afectar a otros tejidos glandulares y extra-glandulares. Suele presentarse en forma primaria (SSP) o asociada a otras enfermedades autoinmunes denominándose síndrome de Sjögren secundario (1).

Se ha implicado en la etiología del SSP factores genéticos, inmunológicos y ambientales (2). La predisposición genética ha sido denotada por la asociación de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) B8, DR3, DQA1/DQB1 y DQ2 con el SSP (3).

En estudios efectuados en pacientes con SSP de raza blanca del oeste de Europa quienes tenían anticuerpos anti-Ro y anti-La, la asociación con HLA DR3 se presentó en un 60% mientras que en la población de raza negra la frecuencia se incrementa hasta en un 80% (4,5). El HLA DR5 es el haplotipo relacionado en pacientes con SSP de origen israelí y griego (6). La principal característica del SSP es la alteración en la respuesta inmune que se hace evidente por el infiltrado linfocitario en las glándulas exócrinas y la presencia en el suero de auto-anticuerpos. El infiltrado linfocitario en el tejido glandular está formado por linfocitos T y B. La mayoría de los linfocitos T son de fenotipo CD4+ con receptor

de antígeno α / β . Las células que componen el epitelio ductal de las glándulas exócrinas expresan inapropiadamente en su membrana moléculas del HLA clase II y los auto-anticuerpos detectados están dirigidos principalmente contra antígenos no órgano específicos, tales como el factor reumatoide y moléculas intracelulares Ro/SS-A y La/SS-B (1,2). Las infecciones virales se han considerado dentro de la patogenia, entre ellas particularmente el virus del Epstein Barr (VEB), citomegalovirus, el virus del herpes humano 6 y el HTLV-1, detectándose transcritos virales en el tejido glandular y anticuerpos contra estos agentes infecciosos en el suero (7,8,11). Para este último hallazgo existe controversia, ya que hay diversos reportes en los cuales la prevalencia de los anticuerpos antivirales es baja en diferentes poblaciones estudiadas (9,10). Otro hallazgo que apoya la participación viral en SSP es la enfermedad denominada linfocitosis infiltrativa difusa la cual afecta a un subgrupo de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en la cual, los pacientes presentan características clínicas indistinguibles del SSP (12).

Las hormonas tienen una participación en la etiopatogenia de diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo al SSP. En el lupus eritematoso sistémico, por ejemplo, se ha encontrado que los andrógenos inhiben la actividad de la enfermedad, mientras que los estrógenos pueden incrementar la actividad del lupus (13). En pacientes con SSP se ha reportado que las mujeres no mejoran al presentarse la menopausia, y la actividad clínica no se exacerba con la administración de terapia hormonal de reemplazo (15).

En ratones NZB/NZW, modelo murino para el LES, presentan posterior a la administración de testosterona un aumento en la actividad supresora de las células T. A diferencia de los andrógenos, los estrógenos incrementan la respuesta inmune, la administración de estrógenos subcutáneos por períodos de 2 a 4 semanas activan a las diversas subpoblaciones de células T (13). En ratones MRL-lpr, se ha reportado que los estrógenos incrementan la actividad de los linfocitos B aumentando la producción de inmunoglobulinas y de anticuerpos anti-DNA (14).

La prolactina es un polipéptido constituido por 198 aminoácidos unidos con tres puentes de sulfuro, con un peso molecular de aproximadamente 23,500 daltons, fundamentalmente se produce en la porción anterior de la hipófisis hallándose también en sitios extrahipofisarios y en líneas de células tumorales, así como en linfocitos T y B (16,20), su secreción es pulsátil con niveles mayores durante la mañana, se establece como límite normal hasta 20 ng/ml en ambos sexos, independientemente de la edad, por arriba de este nivel se considera hiperprolactinemia (17). La hiperprolactinemia se puede dividir en diferentes categorías: fisiológica, patológica e idiopática. Se presenta hiperprolactinemia fisiológica cuando se produce durante el embarazo, la lactancia, eventualmente durante el ejercicio y en situaciones de estrés (infecciones, hipertermia, cirugía, etc.), durante el tratamiento con algunos medicamentos que alteran su concentración como los antagonistas dopaminérgicos y cuando hay concentraciones excesivas de estrógenos. La hiperprolactinemia patológica se

manifiesta cuando hay prolactinomas, deficiente secreción de hormonas tiroideas y en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, finalmente la hiperprolactinemia idiopática, es aquella que pese a un estudio exhaustivo no se determina su origen (17).

Se ha observado que dependiendo del sitio de la producción de la prolactina, esta hormona tiene diferentes pesos moleculares, así, la prolactina que proviene de sitios hipofisarios tiene un peso molecular de 23-24 kDa, mientras que la que proviene de linfocitos (denominada PRL like) tiene un peso de 48 kDa (18).

Las funciones más conocidas de la prolactina son las somatógenas y lactogénicas. Sin embargo, desde 1930 se ha propuesto que la prolactina tiene una función inmunomoduladora (19,20). En algunos modelos experimentales se ha reconocido esta función inmunomoduladora, así Smith y cols. encontraron que al realizar hipofisectomía en ratones, éstos cursaron con atrofia tímica (21). En 1978 Nagy y Berczi detectaron que ratas hipofisectomizadas presentaban cierto grado de inmunodeficiencia (22), la restauración de la respuesta inmune coincidía con la aplicación de injertos pituitarios (23). Y con la administración de bromocriptina (inhibidor de la prolactina) se inhibió la expresión de artritis en algunos modelos de artritis por adyuvante y de artritis reactiva (24,25). En estos modelos murinos, Reber y cols. demostraron que debe existir una cantidad óptima de prolactina para que se dé una respuesta inmune eficaz. Se ha observado que a niveles fisiológicos, la prolactina es trófica para los linfocitos y en condiciones de hiperprolactinemia puede manifestarse inmunosupresión (26). El mecanismo de

acción de la prolactina está mediado a través de receptores específicos que se encuentran extensamente distribuidos en el organismo (en la glándula mamaria, hipófisis, útero, vesículas seminales, riñones, cerebro, folículos pilosos, hígado, bazo, timo, corazón, mononucleares periféricos, plexos coroideos, islotes de Langerhans y la glándula suprarrenal (19,27).

La función inmunomoduladora de la prolactina se ha demostrado por su participación en la proliferación y diferenciación de una variedad de células (T, B, macrófagos y células natural killer) reuniendo una serie de propiedades que la hacen actuar como una citocina (20).

En años recientes se ha intensificado el estudio acerca de la producción extrahipofisiaria de la prolactina, centrándose en la producida por los linfocitos (PRL like) ya que se ha observado que adicionalmente la prolactina puede intervenir en la mitosis y proliferación de células esplénicas (29) y en la regulación de la expresión del receptor de IL-2 en las células T cooperadoras (30). Se han hallado receptores para la prolactina tanto en los linfocitos T y B (28). Así la prolactina se ha considerado que puede regular a las células que participan en la respuesta inmune mediante la regulación transcripcional de genes (31).

Se ha reportado la elevación de la prolactina en algunas condiciones autoinmunes como la tiroiditis, uveítis, hipofisitis autoinmune y el rechazo en el trasplante de algunos órganos (32-35). Esta asociación se ha encontrado también en algunas enfermedades reumáticas, Buskila y cols. estudiaron a un paciente con

diagnóstico de artritis psoriásica e infertilidad primaria hallando en él hiperprolactinemia sin lograr detectar su origen, la administración de bromocriptina controló las manifestaciones cutáneas y articulares. Su eficacia se señaló cuando se exarcebó la enfermedad al discontinuarse el medicamento (36). Siguiendo esta línea de investigación se ha reportado hiperprolactinemia en 9 de 25 pacientes con síndrome de Reiter, lo que ha sugerido la participación hormonal en la etiopatogenia de esta enfermedad (37). Existe controversia si en pacientes con artritis reumatoide hay hiperprolactinemia (38) y si está en asociación a períodos de actividad de la enfermedad (39). En los estudios publicados sobre la relación existente entre lupus eritematoso sistémico e hiperprolactinemia se ha encontrado que ésta varía entre un 15.3% a un 31%, (40-43) reportándose una correlación directa con actividad clínica e inmunológica de la enfermedad (hasta en el 20% de las pacientes) (39). Sin embargo, es un hallazgo controvertido e inconsistente con otros estudios (44). Existen reportes de pacientes con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide juvenil, esclerodermia y dermatomiositis en las cuales también se ha identificado hiperprolactinemia (45-47).

En pacientes con síndrome de Sjögren se ha localizado hiperprolactinemia y se ha propuesto que existe hipofunción del eje hipotálamo hipofisario (52). En uno de los diversos estudios realizados en pacientes con SSP, se encontró hiperprolactinemia en 5 (45.5%) de 11 pacientes (48), en otro hubo hiperprolactinemia en 6 (7%) de 85 pacientes, estando asociada a la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La, en tres pacientes se detectó hipotiroidismo mientras

que en los pacientes restantes no se documentó alguna condición que explicara la hiperprolactinemia (49). La población que comprendió el tercer estudio fue de 55 pacientes, sólo en dos (3.6%) se detectó hiperprolactinemia correlacionándose con actividad del SSP y a una edad menor de 45 años (50). En un estudio en donde se incluyeron pacientes con diferentes enfermedades reumáticas entre ellas SS, Allen y cols. hallaron que el 21% de las mujeres menores a 50 años con SS asociado a anticuerpos anti-SSA y anti-SSB tuvieron hiperprolactinemia, sin embargo, sólo una de las 6 pacientes tuvo SSP (51). Los resultados de los estudios anteriores y de otros estudios descriptivos publicados en los últimos años no permiten definir con claridad la prevalencia y el significado clínico de la hiperprolactinemia en el SSP.

Recientemente se ha descrito en un subgrupo de pacientes con hiperprolactinemia idiopática, la presencia de una macroprolactina, molécula con un peso molecular mayor a 100 Kda que tiene funciones similares a la proteína nativa (53). Se han encontrado anticuerpos anti-prolactina (Ac.anti-PRL), en el 16% de pacientes con hiperprolactinemia idiopática, existiendo correlación entre los títulos de anticuerpos, los niveles séricos de prolactina y la presencia de complejos Ig-PRL (54). En estos pacientes no se percibieron manifestaciones clínicas asociadas a hiperprolactinemia. De manera interesante se apreció que los niveles de prolactina y los títulos de Ac. anti-PRL no variaron significativamente durante el período de observación (54).

La búsqueda de Ac. anti-PRL en enfermedades reumáticas se ha centrado en pacientes con LES, Leñaños y cols. estudiaron 255 pacientes, en 37 de ellos (14.5%) se detectó hiperprolactinemia, en 11 de éstos (29.7%) se descubrió prolactina de alta precipitación (macroprolactina). La prolactina de alto peso molecular fue asociada a Ac. anti-PRL caracterizados por un complejo antígeno-anticuerpo (Ig-PRL). Ninguno de estos pacientes presentó manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia. A pesar de que no está claro cual es el significado biológico de los Ac. Anti-PRL, se ha sugerido que los Ac. anti-PRL bloquean la acción biológica de la PRL impidiendo su pase a través de las membranas y su unión al receptor (55).

El síndrome de Sjögren primario, motivo de nuestro estudio, es una enfermedad autoinmune que se ha asociado en diversas publicaciones con hiperprolactinemia. Sin embargo, en estos reportes no se ha buscado la presencia de anticuerpos anti-PRL, así como la posible correlación con las manifestaciones clínicas tanto de hiperprolactinemia como de la enfermedad.

HIPOTESIS

Existe un estado de hiperprolactinemia asociado a la presencia de anticuerpos anti-prolactina en pacientes con síndrome de Sjögren primario.

La búsqueda de Ac. anti-PRL en enfermedades reumáticas se ha centrado en pacientes con LES, Leñaos y cols. estudiaron 255 pacientes, en 37 de ellos (14.5%) se detectó hiperprolactinemia, en 11 de éstos (29.7%) se descubrió prolactina de alta precipitación (macroprolactina). La prolactina de alto peso molecular fue asociada a Ac. anti-PRL caracterizados por un complejo antígeno-anticuerpo (Ig-PRL). Ninguno de estos pacientes presentó manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia. A pesar de que no está claro cual es el significado biológico de los Ac. Anti-PRL, se ha sugerido que los Ac. anti-PRL bloquean la acción biológica de la PRL impidiendo su pase a través de las membranas y su unión al receptor (55).

El síndrome de Sjögren primario, motivo de nuestro estudio, es una enfermedad autoinmune que se ha asociado en diversas publicaciones con hiperprolactinemia. Sin embargo, en estos reportes no se ha buscado la presencia de anticuerpos anti-PRL, así como la posible correlación con las manifestaciones clínicas tanto de hiperprolactinemia como de la enfermedad.

HIPOTESIS

Existe un estado de hiperprolactinemia asociado a la presencia de anticuerpos anti-prolactina en pacientes con síndrome de Sjögren primario.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes con síndrome de Sjögren primario en nuestro Hospital e investigar la presencia de anticuerpos anti-prolactina en los pacientes con hiperprolactinemia.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Estudio retro-proyectivo, descriptivo, observacional, transversal.

Universo de Trabajo:

Pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario que acuden al Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de enero de 1992 a noviembre de 1999.

Descripción de variables:

Variable independiente: SSP

Variables dependientes: Niveles de prolactina y anticuerpos anti-prolactina

Definición operacional:

Independiente: Síndrome de Sjögren primario, es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por una infiltración de linfocitos y células plasmáticas al tejido glandular, originando diferentes patrones de daño tisular (1).

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes con síndrome de Sjögren primario en nuestro Hospital e investigar la presencia de anticuerpos anti-prolactina en los pacientes con hiperprolactinemia.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

Estudio retro-proyectivo, descriptivo, observacional, transversal.

Universo de Trabajo:

Pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario que acuden al Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de enero de 1992 a noviembre de 1999.

Descripción de variables:

Variable independiente: SSP

Variables dependientes: Niveles de prolactina y anticuerpos anti-prolactina

Definición operacional:

Independiente: Síndrome de Sjögren primario, es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por una infiltración de linfocitos y células plasmáticas al tejido glandular, originando diferentes patrones de daño tisular (1).

Dependientes: Hiperprolactinemia: Niveles de prolactina ≥ 20 ng/ml por la técnica IRMA (55).

Anticuerpos antiprolactina: Se consideraron positivos cuando la proporción de PRL sérica unida a IgG por IRMA después de haber sido inmunoprecipitada con proteína A acoplada a sefarosa fue mayor a 3 DE en relación al valor en el grupo control de mujeres sanas (55).

Selección de la muestra

Tamaño de la muestra: Incluyó la totalidad de pacientes con diagnóstico de SSP. La población de estudio estuvo conformada por 22 pacientes con diagnóstico de SSP. Para la determinación de los niveles de prolactina, además de los pacientes con SSP se seleccionó una población de sujetos sanos, con las mismas características de edad y sexo que el grupo de estudio (grupo control).

I. Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, que aceptaron participar en el estudio, con diagnóstico de SSP definido de acuerdo a los criterios de San Diego que se describen a continuación:

Síndrome de Sjögren Primario

A.- Síntomas y signos objetivos de sequedad ocular

1. Prueba de Schirmer menor de 8 mm durante 5 min.

2. Tinción positiva en la prueba de rosa de bengala o fluoresceína en la córnea o la conjuntiva, compatible con queratoconjuntivitis sicca.

B. Síntomas y signos objetivos de sequedad oral.

- 1.- Disminución del flujo parotídeo usando copas de Lashey u otro método
- 2.- Biopsia de glándulas salivales menores anormales (puntuación de un foco ≥ 2 obtenido del promedio de cuatro lóbulos evaluables)

C. Demostración de un trastorno autoinmunitario sistémico

- 1.- Factor reumatoide elevado ($\geq 1:320$)
- 2.- Anticuerpos antinucleares a título alto ($\geq 1:320$)
- 3.- Presencia de anticuerpos anti-SSA (Ro) o anti SSB (La)
 - Descartar enfermedad autoinmune asociada.
 - Excluir otras causas de queratitis sicca o crecimiento de glándulas salivales, sarcoidosis, linfoma, SIDA, etc.

Interpretación: El síndrome de Sjögren primario definido requirió la demostración de sequedad oral y ocular así como un proceso autoinmunitario sistémico, incluyendo además la biopsia característica de glándulas salivales menores (56).

II. Criterios de no inclusión:

- Embarazo
- Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad causante de hiperprolactinemia (prolactinomas) ó la ingesta de medicamentos que incrementaran los niveles séricos de prolactina.

III. Criterios de exclusión:

- Pacientes que no siguieron participando en la realización del estudio.

Procedimiento:

El médico residente y el médico del servicio de Reumatología seleccionaron, mediante la revisión de expedientes clínicos, pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario que acudieron al Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de enero de 1992 a noviembre de 1999.

Se les invitó a participar en el proyecto, a los que aceptaron mediante una carta exprofeso (anexo 1), en su cita habitual en la consulta externa se les realizó: Historia clínica completa con énfasis en la detección de manifestaciones clínicas glandulares y extra-glandulares del SSP presentes en ese momento. Se inició la elaboración de un concentrado de datos que reunió información general y específica acerca del curso clínico de la enfermedad. En los casos en que se requirió, se solicitaron estudios complementarios de laboratorio y gabinete como parte de la evaluación (BHC, QS, EGO, PFH, FR, AAN, anti Ro, La, gamagrama de glándulas salivales y evaluación oftalmológica, con prueba de Schirmer. Las diferentes variables clínicas y de laboratorio fueron clasificadas como: ausente (0) o presente (1) para fines de análisis estadístico. Se solicitaron estudios para descartar enfermedades relacionadas a hiperprolactinemia (pruebas de función hepática, renal, panel para hepatitis B y C, pruebas de función tiroidea). Con la finalidad de determinar los niveles séricos de prolactina, en el transcurso de la

mañana, a cada uno de los sujetos seleccionados se les extrajo una muestra de sangre venosa de vena periférica (aproximadamente 8 cc). Se centrifugó y el suero se congeló a -20°C hasta el momento de su procesamiento.

Para el grupo control se realizó una historia completa y se obtuvo previo consentimiento, por venopunción 8 cc. de sangre, sometiéndose al mismo procedimiento que las muestras tomadas a los pacientes con SSP.

Se midió la concentración sérica de prolactina con la técnica IRMA (Cisorín) (55). Se definió como hiperprolactinemia en los sueros cuando la concentración de prolactina fue ≥ 20 ng/ml. En aquellas muestras en las que se encontró hiperprolactinemia, se les efectuó la determinación de PRL libre y total. Para medir PRL libre, se utilizaron 200 μl de suero y se incubaron a 37°C por dos horas, posteriormente se les agregaron 200 μl de una solución de polietilenglicol al 25%. Esta mezcla fue agitada vigorosamente y centrifugada a 3,000 rpm a 4°C durante 30 minutos. En el sobrenadante se determinó la concentración de PRL libre. Para medir la PRL total, se agregaron 400 μl de suero, 50 μl de HCl IN y después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente se agregó 550 μl de PEG al 25%. La mezcla fue agitada vigorosamente y para neutralizar el suero se agregaron 100 μl de amortiguador 2M TRIS-HCl (pH 8.3). Se centrifugó la mezcla a 3,000 rpm a 4°C durante 30 minutos y en el sobrenadante se determinó la concentración de PRL total. Posteriormente, se procedió a la determinación de macroprolactina mediante la siguiente fórmula: $(\text{PRL total} - \text{PRL libre} / \text{PRL total}) \times 100$. Las muestras séricas con una relación mayor a la media (+ de 3 desviaciones estándares), se consideraron que contenían macroprolactina. Esta fórmula en los

casos positivos, sugirió una alta probabilidad de presencia de Ac. anti-PRL, (IgG PRL).

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron medidas de tendencia central, análisis univariado.

RESULTADOS

Descripción general. Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, todas del sexo femenino con diagnóstico de SSP de acuerdo a los criterios de San Diego.

El rango de edad fue de 33 a 73 años, estableciéndose como edad promedio 51. La evolución de la enfermedad varió entre 1 y 35 años, con duración promedio de 12 años.

Las características clínicas, de laboratorio y el nivel sérico de la prolactina se muestran en la Tabla 1. Se presentan datos de 21 pacientes, uno, fue retirado del estudio por no aceptar seguimiento clínico.

Prevalencia de la hiperprolactinemia. En el grupo control los sujetos tuvieron prolactina en un rango de 3.5 a 18.8 ng/ml, promedio de 8.6 ng/ml, ninguno presentó hiperprolactinemia. En el grupo de pacientes con SSP, los rangos obtenidos fueron de 3.6 a 109.9 ng/ml, estableciéndose como promedio 16.0 ng/ml. De los 21 pacientes, en cuatro se encontró hiperprolactinemia con un promedio de 50.07 ng/ml (rango de 27.4 a 109.9), obteniendo una prevalencia del 19.04% (Tabla 2). En los 4 casos con HPRL la edad varió entre 33 y 62 años teniendo una duración de la enfermedad entre 5 y 16 años. En estos cuatro

casos positivos, sugirió una alta probabilidad de presencia de Ac. anti-PRL, (IgG PRL).

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron medidas de tendencia central, análisis univariado.

RESULTADOS

Descripción general. Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, todas del sexo femenino con diagnóstico de SSP de acuerdo a los criterios de San Diego.

El rango de edad fue de 33 a 73 años, estableciéndose como edad promedio 51.

La evolución de la enfermedad varió entre 1 y 35 años, con duración promedio de 12 años.

Las características clínicas, de laboratorio y el nivel sérico de la prolactina se muestran en la Tabla 1. Se presentan datos de 21 pacientes, uno, fue retirado del estudio por no aceptar seguimiento clínico.

Prevalencia de la hiperprolactinemia. En el grupo control los sujetos tuvieron prolactina en un rango de 3.5 a 18.8 ng/ml, promedio de 8.6 ng/ml, ninguno presentó hiperprolactinemia. En el grupo de pacientes con SSP, los rangos obtenidos fueron de 3.6 a 109.9 ng/ml, estableciéndose como promedio 16.0 ng/ml. De los 21 pacientes, en cuatro se encontró hiperprolactinemia con un promedio de 50.07 ng/ml (rango de 27.4 a 109.9), obteniendo una prevalencia del 19.04% (Tabla 2). En los 4 casos con HPRL la edad varió entre 33 y 62 años teniendo una duración de la enfermedad entre 5 y 16 años. En estos cuatro

pacientes no se presentaron manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia. Se investigó la presencia de macroprolactina y sólo uno, fue positivo (alta probabilidad de Ac.anti-prolactina). Este paciente abandonó el estudio por lo que no se pudo efectuar el procedimiento de cromatografía de filtración en gel y por afinidad para establecer con certeza la presencia de estos anticuerpos.

Relación entre hiperprolactinemia y manifestaciones clínicas y de laboratorio. En la Tabla 3 se observa que no existió asociación entre hiperprolactinemia y alguna de las manifestaciones glandulares y extraglandulares del SSP. Ambos grupos de pacientes con SSP (con y sin HPRL) presentaron las manifestaciones glandulares características de esta enfermedad (xerostomía, xeroftalmia) sin asociarse con la edad, ni con el inicio y tiempo de evolución de la enfermedad. En relación a las extraglandulares los dos grupos exhibieron una amplia gama de manifestaciones clínicas, en los pacientes con HPRL fueron mas frecuentes las artralgias en el 82.35%, la migraña y gastritis en el 50%, el fenómeno de Raynaud en el 25%, mientras que en los sujetos sin HPRL tuvieron artralgias el 83.3%, gastritis 64.7%, adenomegalias el 52.9%, vasculitis el 41.1%, artritis el 35.2%, migraña el 29.4%, fibromialgia 17.6%, nefropatía túbulointersticial, y neumopatía en el 11.7%, cardiopatía y fenómeno de Raynaud en el 5.8%.

En relación a los estudios serológicos los pacientes con SSP con y sin HPRL, no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, reactantes de fase aguda e inmunoglobulinas

séricas. La presencia de auto-anticuerpos en los cuatro pacientes con SSP e hiperprolactinemia fue diferente; un paciente tuvo únicamente factor reumatoide positivo, otro AAN + (1:256 patrón moteado fino) y los otros dos no manifestaron ninguno de los dos. De manera interesante en los cuatro casos los Ac. anti-Ro y anti-La fueron negativos. Los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y PCR) fueron positivos en dos de ellos. En cuanto a la determinación de las inmunoglobulinas solamente en dos se encontró IgG elevada, IgA en una y la IgM fue normal en todos las pacientes. Como se puede observar los resultados no permiten correlacionar la presencia de hiperprolactinemia con manifestaciones clínicas o serológicas asociadas al SSP consideradas como marcadores de actividad de la enfermedad.

Efectos posibles de tratamientos administrados. Los cuatro pacientes con SSP e hiperprolactinemia han recibido diversos tratamientos en el transcurso de su enfermedad. Uno tomó prednisona a dosis variables siendo siempre menores a 10 mg al día; otro, esteroides y cloroquina, el tercer paciente únicamente anti-inflamatorios no esteroideos. Ninguna de ellos había tomado durante los 6 meses previos al estudio, esteroides e inmunosupresores. Cabe señalar que el cuarto paciente al inicio del estudio recibía cloroquina a dosis de 300 mg diarios.

Descripción clínica y serológica del caso con macroprolactina y Ac. anti-prolactina. Paciente con 62 años de edad, los primeros síntomas relacionados al síndrome de Sjögren se iniciaron hace 6 años con xeroftalmia, xerostomía, xerodermia, crecimiento glandular y manifestaciones extra-glandulares (artralgias,

migraña y fenómeno de Raynaud). Sus antecedentes gineco-obstétricos fueron menarquia a los 10 años, inició IVSA 25, G2, P2 y menopausia a los 51 años de edad sin tratamiento hormonal previo o actual. Sus estudios inmunológicos mostraron anticuerpos antinucleares negativos con Ac. anti- SSA positivos y Ac. anti-SSB negativos, VSG normal e IgG elevada. Prolactina sérica de 43.0 ng/ml. Macroprolactina positiva y patrón cromatográfico sugestivo de Ac. anti-PRL (gráfica 1). Durante el estudio no se identificaron factores que alteraran las concentraciones séricas normales de prolactina así como manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia.

DISCUSION

Nuestro estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de hiperprolactinemia (HPRL) en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSP) y la presencia de anticuerpos antiprolactina (Ac. anti-PRL).

En los 21 pacientes con SSP, se encontró que 4 (19.0%) tuvieron hiperprolactinemia, mientras que no se detectó en ningún sujeto del grupo control. No se percibió asociación entre la hiperprolactinemia y la edad de los pacientes así como con la duración de la enfermedad. En este estudio, a diferencia del de Haga (50), no hubo correlación entre hiperprolactinemia con la edad de los pacientes (menor de 50 años).

En relación a las manifestaciones glandulares ambos grupos de pacientes con SSP, con y sin HPRL, presentaron xeroftalmía, xerostomía y xerodermia, sin

migraña y fenómeno de Raynaud). Sus antecedentes gineco-obstétricos fueron menarquia a los 10 años, inició IVSA 25, G2, P2 y menopausia a los 51 años de edad sin tratamiento hormonal previo o actual. Sus estudios inmunológicos mostraron anticuerpos antinucleares negativos con Ac. anti- SSA positivos y Ac. anti-SSB negativos, VSG normal e IgG elevada. Prolactina sérica de 43.0 ng/ml. Macroprolactina positiva y patrón cromatográfico sugestivo de Ac. anti-PRL (gráfica 1). Durante el estudio no se identificaron factores que alteraran las concentraciones séricas normales de prolactina así como manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia.

DISCUSION

Nuestro estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de hiperprolactinemia (HPRL) en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSP) y la presencia de anticuerpos antiprolactina (Ac. anti-PRL).

En los 21 pacientes con SSP, se encontró que 4 (19.0%) tuvieron hiperprolactinemia, mientras que no se detectó en ningún sujeto del grupo control. No se percibió asociación entre la hiperprolactinemia y la edad de los pacientes así como con la duración de la enfermedad. En este estudio, a diferencia del de Haga (50), no hubo correlación entre hiperprolactinemia con la edad de los pacientes (menor de 50 años).

En relación a las manifestaciones glandulares ambos grupos de pacientes con SSP, con y sin HPRL, presentaron xeroftalmia, xerostomía y xerodermia, sin

asociación significativa con el inicio y duración de las mismas. Las manifestaciones extra-glandulares estuvieron presentes en ambos grupos sin diferencias significativas en comparación a otros estudios en los cuales se ha reportado una mayor frecuencia de manifestaciones extra-glandulares en pacientes con hiperprolactinemia (50). En relación a estudios serológicos nuestros resultados son similares a lo reportado por Haga (50), no encontrándose asociación entre la presencia de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, reactantes de fase aguda e inmunoglobulinas séricas con hiperprolactinemia.

El tratamiento con esteroides e inmunosupresores en los pacientes con SSP puede modificar las manifestaciones clínicas y consecuentemente puede influir en las concentraciones séricas de la prolactina. En nuestro estudio encontramos que tres de los cuatro pacientes con SSP e hiperprolactinemia no habían recibido cuando menos en los últimos seis meses, tratamiento tanto inmunosupresor como de algún medicamento inductor de hiperprolactinemia por lo que esta variable no influyó en los resultados.

Los estudios complementarios para descartar causas conocidas de hiperprolactinemia resultaron negativos, ninguna de los cuatro pacientes presentaron alteraciones en las pruebas de función hepática o renal, ni en las de función tiroidea. Al paciente con concentración elevada de prolactina se le realizó TAC de cráneo sin encontrar imagen sugestiva de prolactinoma. Si consideramos que en otros estudios se ha postulado que la hiperprolactinemia en la que no puede explicarse su origen, puede proceder de células extra-hipofisarias como los

linfocitos (29), los cuales tienen una participación importante en el SSP, esta podría una explicación. Por la acción inmunomoduladora que tiene la prolactina se ha considerado que los pacientes con diversas enfermedades autoinmunes que cursan con hiperprolactinemia pueden tener una mayor actividad de la enfermedad (26) en nuestro estudio no observamos ni encontramos asociación entre la hiperprolactinemia y actividad del SSP.

Adicionalmente se investigó la prevalencia de macroprolactina en los pacientes con SSP e hiperprolactinemia, observándose esta en un paciente. La presencia de macroprolactina se ha asociado con una alta probabilidad de detección de anticuerpos anti-PRL, para corroborar con certeza estos anticuerpos se utilizaría la técnica de cromatografía de filtración en gel. Y para confirmar que la proteína que se unía a la PRL era una inmunoglobulina se efectuaría el procedimiento de cromatografía por afinidad en gel con proteína A, procedimientos que no se realizaron debido a que la paciente abandonó el estudio (55).

Consideramos que se debe incrementar el tamaño de la muestra, así como establecer un seguimiento del grupo de estudio con determinaciones consecutivas de prolactina y evaluar si en efecto la hiperprolactinemia persiste en las subsecuentes determinaciones y/o si existe alguna correlación con parámetros de actividad de la enfermedad o sólo se trata de un epifenómeno.

CONCLUSIONES

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1. La prevalencia de hiperprolactinemia encontrada en pacientes con síndrome de Sjögren primario es de 19.0% en nuestro grupo de estudio, es similar a lo observado en otras series de pacientes con SSP.
2. En un caso de la población estudiada se halló macroprolactina, lo que sugiere una alta probabilidad (>80%) de detectar anticuerpos anti-prolactina.
3. No se observó correlación significativa entre hiperprolactinemia y las manifestaciones glandulares y extra-glandulares del SSP.
4. No se detectó asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos anti-PRL y las manifestaciones glandulares y extra-glandulares de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Talal N. Sjögren syndrome. Historical overview and clinical spectrum of disease. *Rheum Dis Clin* 1992; 18:507-515.
- 2.- Fox R., Kang H. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin* 1992;18:517-538.
- 3.- Harley JB. Gene interaction at HLA-DQ enhances autoantibody production in primary Sjögren syndrome. *Science*. 1986; 232: 1145-47.
- 4.- Wilson R. Sjögren syndrome, influence of multiple HLA-D region alloantigens on clinical and serological expression. *Arthritis Rheum*. 1984; 27:1245-1253.
- 5.- Arnett FC, Golstein R., Duvic M et al: Major histocompatibility complex genes in systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome and polymyositis. *Am J Med* 1988;85:38-41.
- 6.- Papasteriades CA., Skopouli FN., Drosos AA. Et al: HLA-alloantigen associations in Greek patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1988;1:85-90.
- 7.- Shillito EJ, Daniels TE, Whitcher JP., et al. Antibody to cytomegalovirus in patients with Sjögren's syndrome. As determined by an enzyme-linked immunoabsorbent assay. *Arthritis Rheum* 1982;25:260-265.
- 8.- Yamaoka K., Miyasaka N., Yamamoto K., Possible involvement of Epstein-Barr virus in polyclonal B cell activation in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988;31:1014-1021.

- 9.- Venables PJ, Ross MG, Charles PJ. A seroepidemiological study of cytomegalovirus and Epstein barr virus in rheumatoid arthritis and sicca syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:742-746.
- 10.-Venables PJ, Baboonian C. Maini RN. Normal serologic response to Epstein-Barr virus in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:811-812.
- 11.-Venables P., Baboonian c., Horstall A. The response to Epstein Barr virus infection in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2:439-448.
- 12.-Itescu S., Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: A disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:683-697.
- 13.-Ansar Ahmed S., Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol* 1985;134:204-210.
- 14.-Carlsten H., Tarkowski A., Holmdahl R., Nilsson L. Oestrogen is a potent disease accelerator in SLE-prone MRL 1pr/1pr mice. *Clin Exp Immunol* 1990;80:467-473.
- 15.-Leherer S., Gynecologic manifestations of Sjögren syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;835-837.
- 16.-Goodman M., *Basic Medical Endocrinology*. Edit. Raven Press. 3era edic. New York 1988. pag. 319-325.
- 17.-Jubiz W. *Endocrinología Clínica*. Edit. Manual Moderno. 3era edic. México D.F. 1996. pag. 41-43.

- 18.-Kenner JR, Holaday JW, Bernton EW, Smith PF: Prolactin-like protein in murine splenocytes: morphological and biochemical evidence. *Prog Neuro Endocrin Immunol* 1990;3:188.
- 19.-Compañ D.,Martínez N., Vargas ME., Guido R. Hiperprolactinemia y autoinmunidad. *Revista Alergia México*, 1996;43:128-132.
- 20.-Walkers S., prolactin, a pituitary hormone that modifies immune responses.*Lupus* 1998;7:371-375.
- 21.-Smith PE: The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. *Anat Rec* 1930;47:119-29.
- 22.-Nagy E, Berczi I: Immunodeficiency in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol* 1978;89:530-537.
- 23.-Berczi I, Nagy E, Kovacs K, Hovarth E. Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones. *Acta Endocrinol* 1981;98:506-13.
- 24.-Nagy E., Berczi I, Friesen HG. Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones. *Acta Endocrinol* 1983;102:351-357.
- 25.-Berczi I, Nagy E, Asa SL, Kovacs K: the influence of pituitary hormones on adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:682-688,
- 26.-Reber P., Prolactin and Immunomodulation. *American J Med* 1993;95:637-644.
- 27.-Russell D., Kibler R., Matrisan L. Prolactin receptors on human T and B lymphocytes. Antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol* 1985;134:3027-3031.
- 28.-Hartmann D., Holaday J., Bernton E. Inhibition of lymphocyte proliferation by antibodies to prolactin. *FASEB J* 1989;3:2194-2202.

- 29.-Viselli S. Prolactin-induced mitogenesis of lymphocytes from ovariectomized rats. *Endocrinology* 1991;129:983-990.
- 30.-Russell D., Prolactin receptors on human T and B Lymphocytes: Antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J Immunol* 1985;134:3027-3031.
- 31.-Li-Yuan Y. Molecular actions of prolactin in the immune system. *PSEBM* 1997;215:35-52.
- 32.-Ferrari C., Boghen M., Paracchi A. Thyroid autoimmunity in hyperprolactinaemic disorders. *Acta Endocrinol* 1983;104:35-41.
- 33.-Hedner L., Bynke G. Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. *Am J Ophthalmol* 1985;100:618-619.
- 34.-Asa S., Bilbao J., Kovacs K, Josse R., Kreines K. Lymphocytic hypophysitis of pregnancy resulting in hypopituitarism. A distinct clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1981;95:166-171.
- 35.-Carrier M., Emery R., Wild M., Perrotta N., Russell D., Copeland J. Prolactin as a marker of rejection in human heart transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:3442-3443.
- 36.-Buskila D., Sukenik S., Holcberg G., Horowitz J. Improvement of psoriatic arthritis in a patient treated with bromocriptine for hyperprolactinemia. *J Rheumatol* 1991; 18:611.12.
- 37.-Jara L., Silveira I., Cuéllar M., Pineda C., Scopelitis E., Espinoza L. Hiperprolactinemia in Reiter syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:1292-7.
- 38.-Jara L., Gómez-Sánchez C., Espinoza L. Prolactin in primary fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:480-481.

- 39.-Mateo L., Miquel J., Bonnin M., Navarro M., Roig D. High Serum prolactin levels in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:2077-2082.
- 40.-Jara L., Gómez Sánchez C., Silveira L., Martínez-Osuna P., Vasey F., Espinoza L. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus; association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992;303:222-226.
- 41.-Pauzner R., Urowitz M., Gladman D., Cough J. Prolactin in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:2064-2067.
- 42.- Neidhart M. Elevated serum prolactin or elevated prolactin/cortisol ratio are associated with autoimmune processes in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1996;23:476-481.
- 43.-Buskila D., Lorber M., Neumann L., Flusser D., Shoenfeld Y. No correlation between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:629-632.
- 44.-Blanco F., Quintal G., Leaños A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J Rheumatol* 1999;26:55-59.
- 45.-McMurray R. Elevated serum prolactin levels in children with juvenile rheumatoid arthritis and antinuclear antibody seropositivity. *J Rheumatol* 1995;22:1577-1580.
- 46.-Kucharz E. High serum level of prolactin in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1996;15:314.
- 47.-Kawai T., Katoh K., Tani K. Hyperprolactinemia preceding development of autoimmune disease. *J Rheumatol* 1996;23:1483-1484.

- 48.-Gutiérrez M., Anaya M., Scopelitis E., Citera G., Silveira L., Espinoza L. Hyperprolactinemia in primary Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:425-428.
- 49.-García C., Prolactin levels in patients with primary Sjögren syndrome . *Br J Rheumatol* 1997;36:supl 25.
- 50.- Haga J, Rygh T. The prevalence of hyperprolactinemia in patients with primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:1291-5
- 51.- Allen S., Sharp G., Wang G. Prolactin levels and antinuclear antibody profiles in women tested for connective tissue disease. *Lupus* 1996;5:30-37.
- 52.-Johnson EO., Vlachoyiannopoulos PC. Hypofunction of the stress axis in Sjögren syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:1508-14.
- 53.-Cavaco B., Prazeres S., Santos MA, Sobrinho LG, Leite V. Hyperprolactinemia due to big big prolactin is differently detected by commercially available immunoassays. *J Endocrinol Invest* 1999;22(3):203-8.
- 54.-Hattori N., Ikekubo K., Ishihara T., Moridera K., Hino M., Kurahachi H. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti prolactin autoantibody. *Eur J Endocrinol* 1994;130:438-445.
- 55.-Leaños A., Bustos H., Fraga A., Blanco F., Pascoe D. Anti prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia. *Lupus* 1998;7:398-403.
- 56.-Fox RI. Systemic diseases associated with dry eye. *International Ophthalmology Clinics*. 1994;34:71-87.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN
PROYECTOS DE INVESTIGACION

Lugar y fecha _____

Por medio de la presente doy mi autorización para participar en el proyecto de investigación titulado: **Prevalencia de hiperprolactinemia y de anticuerpos anti-prolactina en pacientes con síndrome de Sjögren primario.**

Registrado ante el Comité local de Investigación con el número _____

El objetivo de este estudio es:

1. Determinar la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes con síndrome de Sjögren primario en nuestro hospital e investigar la presencia de anticuerpos anti-prolactina en los pacientes con hiperprolactinemia.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

1. Donar aproximadamente 8 cc. de sangre venosa para la realización de estudios sero-inmunológicos.
2. Historia clínica (Interrogatorio y exploración física).
3. Asistir a citas de control a la consulta externa de reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI.

Declaro que se me ha informado que los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio son los siguientes:

1. Infección en el sitio de la toma de la muestra sanguínea.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser beneficioso para el tratamiento, así como a responder a cualquier duda que plantee o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con su tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento en lo que se considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe el instituto.

El investigador principal ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente _____

Nombre y firma testigo 1 _____ testigo 2 _____

Tabla 1 Características y niveles de prolactina de los 21 pacientes con síndrome de Sjögren Primario.

Caso	Sexo	Edad (años)	Duración (enf. años)	Manifestaciones Sistémicas	AAN	Anti SSA	Anti SSB	FR	VSG mm/h	Prolac. (ng/ml)
1	F	48	11	V, M, G, F, A	+	-	-	+	16	3.6
2	F	38	6	A, P, At	-	-	-	+	12	11.5
3	F	57	12	A, At	+	+	+	+	42	8.3
4	F	64	3	G, Atis.	+	-	-	+	40	5.5
5	F	36	1	-	-	-	-	+	26	13.3
6	F	52	7	At, A	-	+	-	+	27	10.0
7	F	73	17	M, G, C, At	-	-	-	-	10	12.1
8	F	54	8	A, M, At, Atis.	-	-	-	-	28	4.9
9	F	48	17	V, G, NFT, N, At.	-	-	-	-	42	6.7
10	F	65	25	G, At.	-	-	-	+	7	6.5
11	F	65	35	G, At, Atis	-	-	-	+	21	15.0
12	F	55	8	G, At.	-	-	-	+	46	109.9
13	F	36	6	A, P, V, M, G, F At, Atis.	-	-	-	+	10	12.2
14	F	48	12	A, V, At.	+	+	-	+	38	6.2
15	F	33	16	M, G	+	-	-	-	36	27.4
16	F	64	15	A, G, NFT, At.	+	-	-	+	8	8.8
17	F	68	25	G, N, At	-	-	-	+	14	8.0
18	F	62	5	M, At, R	-	-	-	-	18	43.0
19	F	33	3	V, G, At, Atis.	+	-	-	+	34	4.1
20	F	46	8	A, At.	-	-	-	-	12	20.0
21	F	51	16	A, V, M, G, At, F, Atis	-	-	-	+	22	9.9

Abreviaturas: F: Femenino, + Presente, - Ausente, AAN: Anticuerpos antinucleares, VSG: Velocidad de sedimentación Globular. V: Vasculitis. M: Migraña. R: Raynaud. G: Gastritis atrófica. A: Adenopatía. P: Púrpura. F: Fibromialgia. C: Cardiopatía. N: Neumopatía intersticial. NFT: Nefropatía túbulo intersticial. At: Artralgias. Atis: Artritis.

Tabla 2. Niveles de prolactina en 21 pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSP) y sus controles.

Pacientes y controles	Niveles de prolactina		Hiperprolactinemia	
	(ng/ml)		(≥ 20 ng/ml)	
	n	promedio	n	promedio
SSP	21	16.0 (3.6 – 109.9)	4	50.0 (27.4 – 109.9)
Controles	21	8.6 (3.5 – 18.8)	0	--

Tabla 3. Manifestaciones extraglandulares de los pacientes con síndrome de Sjögren primario con y sin hiperprolactinemia.

Manifestaciones Extraglandulares	SIN HPRL N = 17	CON HPRL N = 4
ADENOMEGALIAS	52.9%	
ARTRALGIAS	82.3%	75%
ARTRITIS	35.2%	
CARDIOPATIA	5.8%	
FIBROMIALGIA	17.6%	
MIGRAÑA	29.4%	50%
NEFROPATIA T.I.	11.7%	
NEUMOPATIA	11.7%	
PURPURA	11.7%	
RAYNAUD	5.8%	25%
VASCULITIS	41.1%	

FIGURA 1.

CROMATOGRAFIA POR AFINIDAD

Columna de proteína G acoplada a Sepharose

