



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

**DETERMINAR LA FRECUENCIA DE ADENOMA HIPOFISIARIO PRODUCTOR DE
PROLACTINA EN PACIENTES PORTADORES DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO E HIPERPROLACTINEMIA.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO

DE MEDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA DURAN GOMEZ VERONICA

ASESOR DE TESIS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

MEXICO D.F.

2010



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.

DR. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION
UMAE-ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA INTERNA
UMAE-ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DRA. VERONICA DURAN GOMEZ
RESIDENTE DEL CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

REGISTRO DE PROTOCOLO No.

R-2008-3501-8

INDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSION.....	20
BIBLIOGRAFIA	21
ANEXOS	22

RESUMEN

Determinar la frecuencia de adenoma hipofisiario productor de prolactina (PRL) en pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico (LES) e hiperprolactinemia (HPRL).

Objetivo. Determinar la frecuencia de prolactinoma en pacientes con LES e HPRL y describir las manifestaciones clínicas relacionadas con HPRL.

Material y métodos. Estudio transversal, prospectivo, realizado en el HE CMNR. Se incluyó a pacientes del departamento de Medicina Interna que acudieron a consulta en el periodo de septiembre a diciembre de 2007 con diagnóstico ya confirmado de LES, que aceptaron participar en el estudio. Se determinó niveles de PRL y se realizó tomografía de cráneo. Análisis estadístico: estadística descriptiva y T Student.

Resultados. Acudieron a consulta 81 pacientes con LES de los cuales 31 pacientes cumplieron criterios de inclusión al estudio. Se encontró tomografía normal en 17 pacientes (54.83%), microadenoma en 12 pacientes 38.7%, macroadenoma en 2 (6.4%) no se reportó aracnoidocele. Se observó amenorrea en 4 pacientes (12.9%), galactorrea en 11 (35.4%), Infertilidad 3 (9.6%), disminución de la libido 12 (38.7%). No se encontró relación entre los niveles séricos de PRL y la presencia de manifestaciones clínicas relacionadas a HPRL.

Conclusiones. Las manifestaciones relacionadas con HPRL más frecuentes que se presentan en pacientes con LES fueron amenorrea, y disminución de la libido, la ausencia de manifestaciones clínicas se explica por las diferentes formas de PRL con menor actividad biológica. En la mayoría de los pacientes se encontró la presencia de tumor hipofisiario como causa de HPRL.

Palabras clave: hiperprolactinemia, prolactinoma, lupus eritematoso sistémico

SUMMARY

To determine the frequency of adenoma hipofisiario producing of prolactina (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and hiperprolactinemia (HPRL). Vera-Lastra OV, Duran-Gomez V. UMAE CMNR IMSS. Facultad de Medicina, UNAM.

Objective. To determine the prolactinoma frequency in patient with SLE and HPRL and to describe the clinical manifestations related with HPRL.

Material and methods. A traverse, prospective study, carried out in the CMNR. We includes patients of the department of Internal Medicine that went to consultation in the period of September to December of 2007 with diagnose confirmed of SLE that accepted to participate in the study. It was determined levels of PRL and they were carried out tomografia.

Results. They went to consultation 81 patients with SLE of which 31 patients completed inclusion approaches to the study. It was found normal tomografía in 17 patients (54.83%), microadenoma in 12 patients 38.7%, macroadenoma in 2 (6.4%). Amenorrhoea was observed in 4 patients (12.9%), galactorrea en 11 (35.4%), Infertilidad 3 (9.6%), decrease of the libido 12 (38.7%). There were not relationship between the seric levels of PRL and the presence of clinical manifestations related to HPRL.

Conclusions. The manifestations related with HPRL more frequent in patient with SLE was amenorrhoea, and decrease of the libido, the absence of clinical manifestations is explained by the different forms of PRL with biological smaller activity. In most of the patients he/she was the presence of tumor hipofisiario like cause of HPRL.

Words key: hiperprolactinemia, prolactinoma, systemic lupus erithematosus .

ANTECEDENTES

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de anticuerpos contra componentes del núcleo celular que se asocia con una diversidad de manifestaciones clínicas ⁽¹⁾. La patogénesis de este padecimiento es muy compleja, el daño tisular es causado por autoanticuerpos patogénicos, inmunocomplejos y linfocitos T ^(1,2). La incidencia de LES se ha triplicado en los Estados Unidos desde 1960, varía significativamente en diferentes grupos étnicos, la incidencia entre adultos va desde 1.9 a 2.5 casos por 100 000 habitantes. Es mas frecuente en mujeres. ^(1,2).

El diagnóstico de este padecimiento se basa en los criterios del ACR (Colegio Americano de Reumatología), al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes tienen al menos cuatro de los criterios de clasificación para LES ^(1,2).

En pacientes con LES se ha documentado relación entre prolactina (PRL) y trastornos autoinmunes. La PRL es una hormona secretada por la hipófisis anterior cuya función esencial es la producción de leche durante la lactancia, modula en forma negativa la secreción de la hormona luteinizante y folículo estimulante. ^(1,3,4) Además de la hipófisis se ha demostrado la producción de PRL por otros tejidos como en ciertas áreas del cerebro, útero, glándulas adrenales, testículos, islotes pancreáticos, intestino y células del sistema inmune. Los receptores para PRL se expresan sobre diversas células incluyendo Linfocitos B y T, monocitos, macrófagos, NK, neutrofilos, y células epiteliales del timo. La liberación de esta hormona es regulada por señales inhibitorias mediada por la dopamina, previniendo la liberación. ^(3,4)

En lo que respecta a los efectos que la prolactina ejerce sobre el sistema inmune se sabe que esta hormona tiene un papel modulador, a niveles fisiológicos la PRL

tiene efectos tróficos para los linfocitos, la alteración en los niveles de esta hormona tiene un efecto inmunosupresor. Así mismo se ha observado que tiene efecto sobre la apoptosis, en células Pre-T de ratas tiene un efecto anti apoptosis mediante la regulación de los genes Bcl2, Bcl-xl, también actúa en la activación y proliferación de células inmunes. Esta implicada en la producción de citocinas y secreción de anticuerpos. La importancia sobre la linfopoyesis aun no está aclarada pero regula el desarrollo temprano del linfocito T y la maduración de timocitos CD4 - CD8 - a CD4+ CD8+ a través de la inducción de la expresión del receptor de IL2 ⁽⁵⁾. Hay evidencia que la citocina Th1 IFN α así como la citocina Th2 IL 6 son reguladas por la prolactina. Incluso se ha reportado una disminución en la producción de IL2 en mujeres con hiperprolactinemia (HPRL) portadoras de adenoma hipofisiario, situación que se corrige cuando los niveles de prolactina se normalizan. La HPRL es el incremento en los niveles de prolactina. Se considera como normal cuando los niveles séricos son menores a 20 ng/L. (5)

La HPRL bioquímica, puede identificarse en más del 10% de la población. La prevalencia ha sido reportada en rangos que van de 0.4% en poblaciones no seleccionadas en Japón hasta 5% entre pacientes que acuden a unidades de planeación familiar. La HPRL ocurre en varias condiciones clínicas por ejemplo un adenoma productor de PRL o por inflamación (hipofisitis) o secundario a diversas causas en donde se incluyen lesiones torácicas y estimulación mamaria ⁽⁶⁾

En algunas situaciones la PRL es depurada más lentamente de la circulación sistémica como resultado de insuficiencia renal o hepática, causando HPRL relacionada más con la falta de eliminación y no con el incremento en la producción ⁽⁶⁾.

Hay una relación entre los niveles de prolactina y las manifestaciones clínicas, cuando la PRL esta marcadamente elevada > 100 ng /L, hay síntomas como galactorrea, amenorrea, hipogonadismo y generalmente se asocia a HPRL tumoral. En cambio la HPRL moderada de 51-100 ng/L, se asocia a oligomenorrea. La HPRL leve 31-50 ng/L se relaciona con fase lútea corta y disminución de la libido e infertilidad. En cuanto a las manifestaciones clínicas de la HPRL en pacientes con LES es variada siendo en la mayoría de las pacientes asintomático ^(7,8).

Los pacientes con LES en ocasiones no presentan manifestaciones relacionadas con HPRL como trastornos menstruales, galactorrea, e incluso el embarazo espontáneo es posible aun sin tratamiento con bromocriptina. Lo anterior puede relacionarse con las diferentes isoformas de prolactina que difieren en actividad biológica in vivo. La PRL sérica humana circula en múltiples formas con diferentes tamaños moleculares, de los cuales las principales son Big prolactina 50-60 KD (B PRL) y BigBig prolactina o macroprolactina 150-170 KD (BB PRL). En muestras séricas normales las formas menos frecuentes B PRL o BB PRL representan el 15% ⁽⁸⁾.

Esta diversidad de formas de la prolactina puede explicar las diferencias en las manifestaciones clínicas descritas en varios reportes. La HPRL ha sido implicada en la patogénesis del LES ^(6,7). Fue reportada en 1987 por Lavalle y colaboradores, en siete pacientes del sexo masculino con LES, dicha observación ha sido realizada por otros investigadores. Posteriormente se describió en otros padecimientos autoinmunes como artritis reumatoide, esclerosis sistémica y síndrome de Sjogren ⁹⁾.

Como ya se mencionó se ha considerado a la prolactina en la patogénesis del LES; sin embargo, el mecanismo patogénico es complejo, se ha demostrado asociación entre HPRL y manifestaciones clínicas de LES (actividad de la enfermedad) ⁽⁹⁾.

Se ha reportado la asociación de HPRL con la presencia de anticuerpos anti-DNA y con anticuerpos anti-Ro y anti-La. HPRL fue descrita en mujeres no embarazadas con LES, y en mujeres embarazadas se encontró niveles mas altos de lo esperado dichas pacientes cursaban con actividad de LES ^(8,9).

Aproximadamente el 20% de pacientes con LES expresan algún grado de HPRL, la prevalencia en pacientes con LES en la mayoría de las series es de 13-35%. ^(9,11) De acuerdo con los resultados del estudio de Leños-Miranda la prevalencia de HPRL y macroprolactina en 259 pacientes con LES fue 16.6%, predominando la presencia de macroprolactina en un 32.6%. En la mayoría de los pacientes con LES la etiología de la HPRL es multifactorial, en una minoría de pacientes se encuentra adenoma hipofisiario, otras causas son insuficiencia renal, hipotiroidismo e hiperparatiroidismo.

Los pacientes con LES tienen anticuerpos contra prolactina, se piensa que probablemente estos anticuerpos alteran la regulación en la secreción de prolactina e inducen HPRL. El complejo que forma la prolactina con los anticuerpos anti-prolactina es hormonalmente inactivo ⁽⁹⁾. La evidencia existente al momento sugiere que la PRL que se encuentra como complejo con autoanticuerpos o con otras moléculas forma big-big PRL, tiene menos actividad biológica. Lo cual puede explicar el porque algunas pacientes con LES no presentan síntomas de HPRL ya que en pacientes con LES Leños y cols encontraron que 41% de los pacientes con HPRL idiopática tenían anticuerpos anti PRL. Los niveles séricos de PRL fueron mas altos en pacientes con anticuerpos anti PRL positivos en comparación a aquellos con negatividad de estos anticuerpos ⁽¹⁰⁾.

El mismo autor concluye en otro estudio que los anticuerpos anti PRL pueden ser la causa de HPRL en el grupo de paciente que estudio. Se encontró en este estudio

que el incremento en los niveles de PRL puede ser un factor independiente relacionado con la actividad del lupus pero no hubo relación entre los anticuerpos anti PRL y la actividad del Lupus. Anticuerpos anti PRL son también detectados en sujetos sanos asintomático ⁽¹⁰⁾.

Se ha establecido una correlación positiva entre los títulos de autoanticuerpos anti-PRL y los niveles de PRL. Los análisis de autoanticuerpos revelan IgG con baja afinidad y una alta capacidad de unión. Los anticuerpos anti-PRL no son comunes en otros estados causantes de HPRL como la debida a fármacos en la cual solo se presentan en el 4.8%, en el prolactinoma en el 2.7%, y la HPRL por otras causas en 3%. En un grupo de 259 pacientes con LES (242 mujeres y 17 hombres) de los cuales 15.8% tuvieron HPRL, 13 % presentaron anticuerpos anti-PRL ⁽¹⁰⁾.

El complejo IgG – PRL afecta la regulación del sistema que se encarga del control de la secreción de PRL, estos anticuerpos pueden bloquear el mecanismo de retroalimentación lo cual es interpretado por el hipotálamo y la hipófisis como niveles bajos de HPRL. Esto puede explicarse por los hallazgos de estudios en ratas en los cuales se ha demostrado que el complejo IgG-PRL es depurado de la circulación más lentamente que la prolactina libre. Como resultado de esto se acumula PRL en forma del complejo IgG-prolactina en la circulación ya que esta molécula no puede pasar a través de la pared de los capilares, asumiendo por esto que el mecanismo de retroalimentación negativa en el hipotálamo no funciona debido a que estos complejos no tienen acceso al hipotálamo, con lo cual se estimula la secreción de PRL ⁽¹²⁾.

Como ya se menciona una de las causas de HPRL en pacientes con LES son los adenomas hipofisarios, especialmente si los niveles de prolactina son mayores de 100

ng/ml, ⁽¹²⁾ estos son neoplasias intracraneales relativamente comunes que representan 10-15% de la totalidad de tumores intracraneales en la población en general. ^(12,13)

La prevalencia de adenomas en series de autopsias y en estudios de RM es 10-20%, la mayoría de estos tumores nunca tienen manifestaciones clínicas. Los datos existentes sobre la prevalencia del adenoma hipofisiario son discordantes, los registros acerca de la prevalencia de cáncer sugieren que son poco comunes, en contraste con meta análisis de datos obtenidos de autopsias y estudios radiográficos en los cuales se encuentra que el adenoma hipofisiario se encuentra en una de cada 6 personas, Ezza y cols reportaron adenoma hipofisiario con una frecuencia de 14.4% en series de autopsias y 22.5% en series radiográficas. Los datos epidemiológicos existentes sugieren que la incidencia del adenoma hipofisiario se ha incrementado, aunque es difícil determinar si esto es debido al incremento en la accesibilidad a estudios de RM, y la mejora en las técnicas de identificación bioquímica. ⁽¹⁴⁾

Pocos estudios han examinado la epidemiología de adenoma hipofisiario, en un estudio en la región del Reino Unido se reportó una prevalencia de 190-280 casos / millón de habitantes (1:3571 a 1:5263), otro estudio realizado en una región de Bélgica se encontró una prevalencia de 94 por 100 000 pacientes (1:864 a 1:1385), siendo prolactinoma el tumor mas frecuente (66.2%).⁽¹⁵⁾ Actualmente no existen estudios de prevalencia de prolactinomas y LES, solo algunas pequeñas series de casos, por lo cual se considera necesario realizar un estudio de prevalencia de prolactinomas y LES. Cerca de 2-8 de cada 100 000 pacientes por año buscan ayuda medica por presentar secreción anormal de hormonas o por presentar manifestaciones relacionadas con efecto de masa relacionada con tumores de la silla turca. En el caso de prolactinomas, oligomenorrea y amenorrea secundaria son los síntomas primarios en el 90% de las mujeres con prolactinomas. Galactorrea se presenta en más del 90%, algunas mujeres se

presentan con infertilidad o amenorrea primaria. Estos síntomas son frecuentes aun cuando se trata de tumores pequeños. ⁽¹⁶⁾

Los hombres comúnmente se presentan con síntomas relacionados con efecto de masa, aunque pueden cursar con impotencia y disminución de la libido. Galactorrea o ginecomastia se presenta en menos del 20% a 30%. En hombres es más probable que se presenten en edad tardía y con tumores de gran tamaño (macroadenomas en más del 90% de los casos). Estos tumores causan compresión del tallo hipofisario o del hipotálamo produciendo alteración en la regulación negativa de la secreción de PRL, resultando en HPRL. Estos son generalmente grandes tumores y los niveles de prolactina se encuentran elevados por arriba de 200 ng/ml, cifras mayores se correlacionan con macroadenomas. Los adenomas hipofisarios son clasificados como microadenomas si el tamaño es menor de 1cm o macroadenomas si son mayores de 1cm de diámetro. ⁽¹⁷⁾

Aun la HPRL idiopática puede ser causada por prolactinomas tan pequeños que no son identificados en estudios de imagen, dichos microadenomas pueden estar presentes en pacientes con LES. Mc Murray describe a cuatro mujeres (tres con microadenoma hipofisario, una con hiperprolactinemia idiopática) en quienes la HPRL se asoció con el desarrollo de LES. Dos de estas pacientes presentaron recaída 1 y 6 meses después de suspender el tratamiento con bromocriptina. Funachi reportó el caso de LES en una mujer de 31 años con prolactinoma a quien evaluó niveles de prolactina y actividad de lupus. Se presento recaída cuando los niveles de prolactina incrementaron y disminución de la actividad cuando disminuían con la administración de bromocriptina. Bergfeld describió ocho casos de pacientes con LES y microprolactinomas ^(17,18). Jara y cols han descrito una serie de siete mujeres con hiperprolactinemia de larga evolución secundaria a microprolactinoma quienes en

forma tardía desarrollaron LES, en cinco de estas mujeres el inicio del LES fue precedido por la suspensión del tratamiento con bromocriptina, sugiriendo que la hiperprolactinemia secundaria a microadenoma puede ser un detonante para el inicio de LES ⁽¹¹⁾.

Por otra parte M. Alcalá y cols encontró que en 14 pacientes estudiadas con HPRL secundaria a adenoma hipofisiario parece haber una relación con la afección a órgano mayor y que incluso este puede considerarse como un factor de mal pronóstico ⁽¹⁸⁾.

MATERIAL Y METODOS

Se determino la presencia de tumor hipofisiario productor de prolactina en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico y se describieron las características clínicas relacionadas a hiperprolactinemia. Es un estudio observacional, prospectivo, transversal. Se identificaron a todos los pacientes que acudieron a la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional "La Raza", durante el periodo comprendido entre septiembre a diciembre del 2007, con el diagnóstico ya establecido de Lupus Eritematoso sistémico según los criterios del Colegio Americano de Reumatología. Se incluyeron pacientes con edad mayor a 16 años, que fueran derechohabientes del IMSS que aceptaran participar en el estudio. No se incluyeron a los pacientes que tuvieran otras causas de hiperprolactinemia, como embarazo, hipotiroidismo, insuficiencia renal, tratamiento farmacológico con neurolépticos, antidepresivos triciclicos calcio antagonistas, metildopa o metoclopramida, ovario poliquistico, o que no acudieran a citas programadas. Una vez seleccionados se les invitó a participar en el estudio, se les dio a firmar hoja de consentimiento informado, a los que aceptaron participar en el estudio se les tomó datos acerca de manifestaciones clínicas relacionadas con hiperprolactinemia, así como datos generales como edad, genero, tiempo de evolución de LES, tipo de medicamentos usados, posteriormente se les tomó muestra de sangre para determinar niveles séricos de prolactina, y posteriormente se les realizó . Se les realizó TAC de cráneo simple y contrastada de alta resolución con ventana a silla turca la cuales fueron interpretadas por un radiólogo. Se realizo análisis descriptivo de la frecuencia, media +/- desviación estándar, se realizo una correlación entre cifras de prolactina, TAC y las manifestaciones clínicas de HPRL mediante prueba de χ^2 y t Student.

RESULTADOS

Ochenta y un pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) acudieron a consulta externa de Medicina Interna, en el periodo comprendido entre septiembre y diciembre de 2007, de los cuales 50 pacientes no participaron en el estudio por diferentes causas, 17 presentaban hipotiroidismo, 1 con falla ovárica, 3 con embarazo, 9 presentaban insuficiencia renal crónica, 20 no aceptaron acudir a tomar muestra de sangre. Los pacientes que reunieron criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio fueron 31, se les realizó toma de muestra sanguínea para determinación de prolactina, y Tomografía de cráneo.

De los 31 pacientes estudiados la edad promedio fue de 31.04 ± 10.6 años, sólo un varón, con un valor promedio de concentración sérica de prolactina de 15.6 ± 19.86 ng/ml. Fueron 16 pacientes con hiperprolactinemia y 15 sin hiperprolactinemia, sin diferencias en su media de edad en años. Tabla 1.

En cuanto a las manifestaciones clínicas relacionadas con hiperprolactinemia se encontró predominio de galactorrea en 11 (35.4%) y disminución de la libido 12 (38.7%), ningún paciente presentó ginecomastia. Los hallazgos tomográficos fueron principalmente de microadenomas en 12 (38.7%) pacientes Tabla 1.

Se analizó la relación entre pacientes con hiperprolactinemia y sin hiperprolactinemia, sin encontrar diferencias significativas en la edad. El tiempo de evolución de LES fue similar en ambos grupos 3.2 años (± 5.2) para pacientes con HPRL y 2.2 años ($4.77 \pm DE$) en los que no presentan HPRL $p > 0.52$. Tabla 2.

Se encontró TAC normal en 2 pacientes (12.5%) con HPRL, microadenoma en 12 pacientes (75%) de los pacientes con HPRL y macroadenoma en 2 (12.5%). Los

pacientes con macroadenoma tenían niveles séricos mas altos en relación a pacientes con microadenoma 80.89 (± 22.27) vs 28.97 (± 10.01).

Al analizar por separado las manifestaciones relacionadas con hiperporlactinemia y concentraciones séricas de prolactina sólo los pacientes con amenorrea presentaron mayores concentraciones de prolactina 46.17 (± 30.18) p 0.027, con significación estadística. Tabla 3.

DISCUSION.

El objetivo del estudio fue valorar la frecuencia de tumor hipofisiario productor de prolactina en pacientes portadores de LES la importancia de esta asociación ya se ha documentada en anteriores estudios en los que se encuentra que existe una estrecha relación entre la prolactina y los trastornos autoinmunes ^(6,7). La producción de esta hormona es principalmente en la hipófisis sin embargo se ha demostrado en otros tejidos entre los que se menciona: útero, glándulas adrenales, testículos, islotes pancreáticos, intestino y células del sistema inmune ^(3,4). Lo cual es relevante ya que en pacientes con LES se ha encontrado HPRL que no se relaciona con la presencia de tumor hipofisiario, por lo que se ha planteado que el origen de HPRL en pacientes con LES puede ser multifactorial. ⁽⁵⁾

La HPRL o incremento en los niveles séricos de prolactina superiores a 20 ng/ml se encuentra en más del 10% de la población ^(3,4). En lo referente a pacientes con LES en nuestro estudio se encontró en 16 pacientes (51.6%) de un total de 31 pacientes con LES lo cual difiere con anteriores estudios en los que se ha demostrado que el 20% de pacientes con LES expresan algún grado de HPRL, la prevalencia en pacientes con LES en la mayoría de las series es de 13-35%. ^(9,11) La diferencia encontrada puede ser explicada debido a que los pacientes que aceptaron participar en el estudio fue por que manifestaban síntomas relacionados a HPRL ya que no se encontraron otras causas relacionadas como son el uso de medicamentos, hipotiroidismo o insuficiencia renal estos pacientes fueron excluidos desde el inicio del estudio.

Existe una relación entre los niveles de prolactina y las manifestaciones clínicas, cuando la PRL esta marcadamente elevada > 100 ng/L, hay síntomas como galactorrea,

amenorrea, hipogonadismo y generalmente se asocia a HPRL tumoral. En cambio la HPRL moderada de 51-100 ng/L, se asocia a oligomenorrea. La HPRL leve 31-50 ng/L se relaciona con fase lútea corta y disminución de la libido e infertilidad; en los pacientes con LES la HPRL cursa asintomática^(7,8). Lo encontrado en la literatura concuerda con lo encontrado en este estudio en el que observamos que las manifestaciones clínicas no se relacionan con los niveles séricos de prolactina, únicamente la amenorrea se relacionó con niveles altos de prolactina 46.17 ng/ml que fue significativo $p = 0.027$, para el resto de manifestaciones no se encontró relación con respecto a las cifras de prolactina sérica. Estos resultados no pueden ser comparados con lo existente en la literatura ya que no se cuenta con estudios que relacionen las manifestaciones clínicas de HPRL y los niveles séricos de prolactina en pacientes con LES.

En cuanto a la frecuencia de las manifestaciones clínicas de HPRL en pacientes con LES encontramos que la más frecuente relacionada fue la disminución en la libido la cual se presentó en 10 (62.5%) de las pacientes con HPRL, infertilidad solo en el 3 (18.7%), amenorrea en 4 (25%), galactorrea en 7 (43%). Al comparar la frecuencia de dichas manifestaciones entre pacientes con LES con y sin HPRL encontramos que únicamente disminución de la libido se encuentra relacionada con la presencia de hiperprolactinemia. La falta de manifestaciones por HPRL en los pacientes con LES puede deberse a que existen diferentes isoformas de prolactina que difieren en actividad biológica in vivo, como ya ha sido descrito en la literatura⁽¹⁵⁾ otra explicación a la falta de sintomatología asociada a HPRL es que los pacientes con LES tienen anticuerpos contra prolactina, probablemente estos anticuerpos alteran la regulación en la secreción de prolactina e inducen HPRL.⁽¹¹⁾ El

complejo que forma la prolactina con los anticuerpos anti-prolactina es hormonalmente inactivo ⁽⁹⁾.

La HPRL ocurre en varias condiciones clínicas, en caso de un adenoma productor o prolactinoma, por inflamación de la hipófisis (hipofisitis) o secundario a diversas causas que incluyen lesiones torácicas y estimulación mamaria, insuficiencia renal o hepática. En la mayoría de los pacientes con LES la etiología de hiperprolactinemia es multifactorial encontrándose prolactinoma en una minoría, otras causas son insuficiencia renal, hipotiroidismo e hiperparatiroidismo ⁽⁵⁾. Nosotros encontramos la presencia de tumor hipofisario en 14 pacientes (45%) de los cuales se reportó microadenoma en 12 pacientes (38.7) y macroadenoma en 2 pacientes (6.4%). Siendo en la mayoría de los pacientes la presencia de tumor hipofisario la causa de HPRL en lo referente a lo encontrado en la literatura no existen estudios de prevalencia de prolactinomas y LES, solo algunas series de casos, Mc Murray describe 4 mujeres con LES e HPRL en los que encuentra prolactinoma en 3, Bergfel 8 pacientes con microprolactinoma. Por lo que no es posible comparar nuestros hallazgos.

En pacientes con LES se ha visto que la hiperprolactinemia se presenta aun sin presencia de prolactinoma, incluso sin una causa específica lo cual concuerda con lo que nosotros encontramos ya que 2 pacientes (12.5%) con HPRL no hubo evidencia de adenoma hipofisario, y ninguna otra causa lo cual puede ser explicado a la regulación de la secreción de prolactina que inducen los anticuerpos contra prolactina en pacientes con LES. ⁽¹⁰⁾

CONCLUSIONES

Se encontró adenoma hipofisiario en 14 (87.5%) de 16 pacientes con HPRL de los 12 (75%) fueron microadenomas, con niveles séricos de prolactina fueron de 28.97; y 2 macroadenomas (12.5%) cuyo nivel sérico de prolactina fue de 80.89 (22.27).

Las manifestaciones relacionadas con hiperprolactinemia mas frecuentes que se presentan en pacientes con LES fueron amenorrea, y disminución de la libido, se encontró al igual que en otros estudios que algunos pacientes con hiperprolactinemia pueden cursar asintomáticos. No hay relación entre los niveles séricos de prolactina y la probabilidad de presentar sintomatología asociada a HPRL en pacientes con LES.

BIBLIOGRAFIA

1. Petri M. Review of Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2005; 31: 245-254.
2. Rodríguez A, Alonso A, Álvaro-Gracia JM, Andréu JL. Manual S.E.R de las enfermedades reumáticas. México: Panamericana 2002.
3. Serri O, L. Chick C, Ur Ehud, Ezzat Shereen. Diagnosis and management of hiperprolactinemia. *CMAJ*. 2003; 169: 575-580.
4. Q. Passos V, S, Sousa J, Msolino N, Bronstein M. Long-Term Follow – Up of prolactinomas: Normoprolactinemia after Bromocriptine Withdrawal. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87: 3577-3582.
5. Peeva E, Venkatesh J, Michael D, Diamond B. Prolactin as a modulator of B cell function: implications for SLE. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2004; 58: 310-319.
6. Mok C, Lau C, Tam C. Prolactin profile in a cohort of chinese systemic lupus erithematosus patients. *B Journal of Rheumatology*. 1997; 36: 986-989.
7. Kaercher C, Freitas T, Waldir P, Da Costa M. Association between Systemic Lupus Erythematosus, rheumatoid Arthritis, Hyperprolactinemia and Thyroid Autoantibodies. *Arvhives of Medical Research*. 2005; 36: 54-58.
8. Blanco F, Chavez K, Leños A. Análisis of anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erytheatosus. *LUPUS*. 2001; 10: 757-761.
9. Vera Lastra O, Mendez C, Jara LJ, Cisneros M, Medina G, Ariza R, Et-al. Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effecto of Conventional Treatment. *J Rheumatol*. 2003; 30: 2140-6.

10. Li M, Keiser H, Peeva E. Prolactina and systemic lupus erythematosus: do serum prolactin levels matter? *Clinical Rheumatology*. 2006.
11. Jara LJ, Vera O, Miranda JM, Alcalá M, Álvarez J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *LUPUS*. 2001; 10: 748-756.
12. Méndez I, Alcocer-Varela J, Parra A, Lava-Zavala A, De la Cruz A, Alarcón-Segovia D. Neuroendocrine dopaminergic regulation of prolactin release in systemic lupus erythematosus: a possible role of lymphocyte prolactin. *LUPUS*. 2004; 13: 45-53.
13. García M, Colombani-Vidal M, Zylverstein CC, Testi A, Marcos J, Arturi A, Babini J. Analysis of molecular heterogeneity of prolactin in human systemic lupus erythematosus. *LUPUS*. 2004; 13: 575-583.
14. Alcalá M, Vera Lastra O, Walker S, Jara L. Hyperprolactinemia secondary to prolactinoma and systemic lupus erythematosus: probably association a major organ. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 775.
15. Pickett Ch. Diagnosis and management of pituitary tumors: recent advances. *Prim Care Clin Office Pract*. 2003; 30: 765-789.
16. Valdivia – López JA. Abordaje del incidentaloma hipofisiario. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2005; 13: S52-S53.
17. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 1997; 26: 725-740.
18. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa M and Beckers A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4769-477

Tabla 1. CARACTERISTICAS GENERALES POBLACION ESTUDIADA.

Variable	n=31
Edad (media \pm DE)	31.04 (10.6)
Genero femenino n (%)	30 (96.7)
Tipo de afección de LES:	
Mucocutaneo y articular n (%)	28 (90%)
Renal n (%)	5 (16)
Hematologico n (%)	9 (29)
Neuropsiquiatrico n (%)	5 (16)
Uso de fármacos	
1. Ranitidina n(%)	8 (25)
Hiperprolactinemia n (%)	16 (51.6)
Prolactina normal n (%)	15 (48.3)
Niveles de prolactina (media \pm DE)	15.6 (19.86)
Manifestaciones clínica de HPRL	
1. Amenorrea n(%)	4 (12.9)
2. Galactorrea n(%)	11(35.4)
3. Infertilidad n (%)	3(9.6)
4. Disminución de libido n(%)	12 (38.7)
5. Ginecomastia	0
Hallazgos de TAC	
1. Normal n (%)	17 (54.83)
2. Microadenoma n(%)	12 38.70)
3. Macroadenoma n (%)	2 (6.4)
4. Aracnoidocele	0 -

Tabla 2. CARACTERISTICAS DE PACIENTES CON LES CON Y SIN HIPERPROLACTINEMIA

VARIABLE	CON HIPERPROLACTINA	SIN HIPERPROLACTINA	P
EDAD media \pm DE	32.9 (8.2)	29.2 (12.7)	0.86 *
GENERO			
MUJERES n (%)	15 (93.7)	15 (100)	
TIEMPO DE EVOLUCION DE LES Media \pm DE	3.2 (5.2)	2.2 (6.63)	0.52 *
NIVELES DE PROLACTINA Media +/- DE	30.06 (21.39)	10.31 (4.77)	0.0001
MANIFESTACIONES			
AMENORREA n (%)	4 (25)	-	
GALACTORREA n(%)	7 (43)	4(26)	0.32 [†]
INFERTILIDAD n (%)	3 (18.7)	-	
DISMINUCIÓN LIBIDO n (%)	10 (62.5)	(2)12.5	0.005 [†]
GINECOMASTIA n (%)	-	-	
HALLAZGOS DE TAC EN HPRL n (%)			
NORMAL	2 (12.5)	15 (100)	
MICROADENOMA n(%)	12 (75)	-	
MACROADENOMA n(%)	2 (12.5)	-	
ARACNOIDOCELE n(%)	-	-	

DE : desviación estándar. * Prueba de t Student. [†] Chi cuadrada

Tabla 3. CORRELACIÓN ENTRE NIVELES DE PROLACTINA Y MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA

	PRESENTE	AUSENTE	P
AMENORREA media (\pm DE)	46.17 (30.18)	26.9 (13.33)	0.027 ⁺
GALACTORREA media (\pm DE)	26.91 (11.98)	33.07 (25.94)	0.258 ⁺
INFERTILIDAD media (\pm DE)	44.72 (8.74)	27.95 (23.10)	0.431 ⁺
DISMINUCIÓN DE LIBIDO media (\pm DE)	32.41 (25.7)	26.82 (3.28)	0.178 ⁺

⁺ prueba t student.

Tabla 4. NIVELES DE PROLACTINA Y HALLAZGO DE TOMOGRAFIA EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA

RESULTADO DE TAC CRANEO	NIVELES SERICOS DE PROLACTINA
MICROADENOMA media (+/- DE)	28.97 (10.01)
MACROADENOMA media (+/- DE)	80.89 (22.27)
NORMAL media (+/- DE)	21.4 (2.1)