

11227

7
2
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

AUTOANTICUERPOS E INTERLEUCINA 6 EN
PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA
HIPOFISIARIA
(No. 976900066)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. JOSE CARLOS RANGEL PORTILLA



IMSS

MEXICO, D. F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

266219



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.



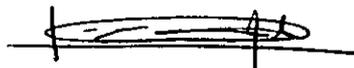
DR. ALBERTO CARLO FRATI MUNARI

Profesor titular del curso universitario de especialización en Medicina Interna
Universidad Nacional Autónoma de México.



DR. ARTURO ROBLES PÁRAMO

Jefe de la División de Educación e Investigación Médicas
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, I.M.S.S.



DR. JOSÉ CARLOS RANGEL PORTILLA

Médico Residente del curso de especialización en Medicina Interna
Autor de la tesis.

DR. CUAUHEMOC RAÚL ARIZA ANDRACA

Jefe del Departamento clínico de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, I.M.S.S.
Profesor adjunto del curso universitario de especialización en Medicina Interna

DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA

Médico adscrito al Departamento clínico de Reumatología
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, I.M.S.S.
Asesor de tesis.

COLABORADORES:

DR. MOISÉS CASARRUBIAS RAMÍREZ.

Médico Adscrito al Departamento clínico de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

DR. FRANCISCO JAVIER VELÁZQUEZ CHÁVEZ.

Médico adscrito al Departamento clínico de Endocrinología
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, I.M.S.S.

DR. IGNACIO GARCIA DE LA TORRE.

Departamento clínico de Inmunología y Reumatología
Hospital General de Occidente.

AGRADECIMIENTOS:

A todas las personas que de forma directa o indirecta participaron en la elaboración de este trabajo.

Un especial agradecimiento a quienes con su ejemplo de integridad y honestidad, contribuyeron en mi formación como especialista.

Un sincero reconocimiento a quienes siempre han creído en mí.

Dr. José Carlos Rangel Portilla.

RESUMEN.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de autoanticuerpos e interleucina 6 (IL-6) en el suero de pacientes con hiperprolactinemia hipofisiaria reciente.

PACIENTES Y MÉTODOS: Pacientes hombres y mujeres, 18-65 años; con diagnóstico reciente (4 semanas) de adenoma hipofisiario secretor de PRL sin tratamiento; se determinó factor reumatoide (FR) por Waller-Rose; IL-6 por ELISA y autoanticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta (Hep2). Se utilizó U-Mann Withney para variables no paramétricas.

RESULTADOS: Se analizaron 21 sueros, 19 mujeres y 2 hombres, edad promedio 28.8 ± 5.3 años (18-43 años). El valor de la PRL fue de 63.8 ng/ml (29-4 100 ng/ml). No se encontraron ANA e IL-6 se encontró en rangos normales (promedio 149 ± 12.2 pg/ml). Cinco pacientes tuvieron FR (+) (23.8%). No se encontró relación entre PRL y FR ($U=24.5$, $p=0.2$).

CONCLUSIONES: No hubo relación entre hiperprolactinemia y autoanticuerpos e IL-6. Esto puede ser debido a: 1) formación de complejos inmunes PRL-IgG; 2) hiperprolactinemia reciente; 3) método de laboratorio.

PALABRAS CLAVE: Prolactina; interleucina 6; autoanticuerpos; sistema inmune.

SUMMARY.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of autoantibodies and interleukin-6 (IL-6) in the sera of patients with recently diagnosed hyperprolactinemia.

PATIENTS AND METHODS: Men and women, 18-65 old-years, with recently diagnosed (4 weeks) prolactin-secreting pituitary adenoma, without treatment. We determined rheumatoid factor (RF) by Waller-Rose; IL-6 by ELISA and antinuclear antibodies (ANA) by indirect immunofluorescence (Hep2). We used U-Mann Withney for non-parametric variables.

RESULTS: 21 sera were analysed, 19 women and 2 men, mean age 28.8 ± 5.3 years (18-43). The PRL values were 63.8 ng/ml (29-4 100 ng/ml). ANA were not found, IL-6 levels were among normal values (149 ± 12.2 pg/ml). Five patients had positive RF (23.8%). There was no relation between PRL and RF ($U=24.5$, $p=0.2$).

CONCLUSIONS: We found no relation between pituitary hyperprolactinemia and autoantibodies or IL-6. This can be due to 1) PRL-IgG immune complex formation; 2) recently diagnosed hyperprolactinemia; 3) laboratory method.

KEY WORDS: Prolactin; interleukin-6; autoantibodies; immune system.

INTRODUCCIÓN.

La interrelación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico ha sido establecida desde muchos años atrás ^{1, 2}. Observaciones clínicas y experimentales han documentado ampliamente que las mujeres tienen una tendencia mayor al desarrollo de enfermedades autoinmunes ^{2,3}.

La prolactina (PRL) ha sido reconocida como un potente inmunoestimulador durante los últimos años ⁴⁻¹¹. Su liberación es regulada por hormonas reproductivas, muchas sustancias activas en el sistema nervioso central y ciertos factores inmunoreactivos, como la interleucina 6 (IL-6)¹²; ésta última, considerada como otro marcador de actividad en el lupus eritematoso sistémico (LES), ya que se han encontrado concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con afección neuropsiquiátrica ¹³, y en la orina de pacientes con afección renal ¹⁴.

Muchos otros tejidos tienen receptores para la PRL, destacando el tejido linfohematopoyético ¹⁵⁻¹⁷ y se ha supuesto que los linfocitos pueden producir una sustancia inmunoactiva similar a la PRL ¹⁷⁻¹⁹.

Diversos estudios han demostrado la presencia de hiperprolactinemia en enfermedades autoinmunes como LES ²⁰⁻²² y su correlación con actividad y mortalidad ²³⁻²⁴.

Llama la atención el hecho de que algunas enfermedades autoinmunes mejoran tras recibir tratamiento con bromocriptina (BCR)

En un trabajo realizado por Allen y col., se analizaron 127 sueros de pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune, en busca de hiperprolactinemia, encontrando que esta última fue más frecuente en mujeres con anti-DNA positivo y menores de 50 años de edad (20%), y mujeres con anti-SSA-Ro/SSB-La positivo y mayores de 50 años. Ocho de las pacientes hiperprolactinemicas fueron diagnosticadas como portadoras de LES; una de ellas con artritis reumatoide coexistente con factor y nódulos reumatoides, y otra con síndrome de Sjögren secundario²⁷.

Con la finalidad de elucidar el impacto de las concentraciones séricas elevadas de PRL en el sistema inmune, Buskila y col., determinaron autoanticuerpos circulantes mediante técnica de ELISA en el suero de 33 pacientes femeninos con hiperprolactinemia, encontrando que 25 (75.7%) tenían por lo menos un autoanticuerpo, ocho pacientes tenían 7 o más diferentes autoanticuerpos, siendo los más frecuentemente expresados anti-ssDNA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-PDH y anti-SSA/Ro, apoyando así el papel de la PRL en la regulación de la respuesta inmune²⁸.

Más reciente, Toubi y col., estudiaron en 23 pacientes con hiperprolactinemia primaria, la presencia de autoanticuerpos, encontrando que el 22% tenían anticuerpos anticardiolipina (aCL); 13% anticuerpos antinucleares (ANA) y 8.6% anticuerpos antitiroideos, sugiriendo que la hiperprolactinemia es asociada con la presencia de aCL, la cual puede ser de importancia trombogénica²⁹.

El propósito del presente estudio es determinar la prevalencia de autoanticuerpos en el suero de pacientes con hiperprolactinemia de origen hipofisiario y establecer así alguna posible relación entre la PRL y el sistema inmune.

PACIENTES Y MÉTODOS.

Se incluyeron pacientes hombres y mujeres, con edades comprendidas entre 18 y 65 años; diagnóstico reciente (4 semanas en promedio) de adenoma hipofisiario secretor de PRL, corroborado por tomografía computada y radioinmunoanálisis (RIA) y sin tratamiento con BCR. No se incluyeron a pacientes con enfermedad coexistente demostrable asociada a títulos elevados de factor reumatoide (FR) o algún otro autoanticuerpo. Todos los pacientes ofrecieron su consentimiento por escrito para la obtención de 20 cc de sangre, la cual fue centrifugada y almacenada a una temperatura de -70°C hasta el momento de su análisis.

Se determinó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IIF) con células Hep-2 como sustrato, considerándose como positivo una dilución 1:32. El FR se determinó por la técnica de Waller-Rose, considerando positivo la dilución 1:16; ambas pruebas descritas en otra parte. La técnica de ELISA fue empleada para la determinación de IL-6, utilizando como valores de referencia 813 ± 163 pg/ml, según las instrucciones de los fabricantes.

El estudio fue aprobado por el comité local de investigación del hospital.

Para el análisis estadístico se empleó la prueba T de student, considerando una distribución normal de las variables paramétricas; y la prueba U-Mann Withney para variables no paramétricas.

RESULTADOS.

Se analizaron un total de 21 sueros correspondientes a 19 pacientes femeninos y 2 masculinos con una edad promedio de 28.8 ± 5.3 años (rango, 18-43 años). 19 pacientes fueron diagnosticados como microadenomas hipofisarios y 2 macroadenomas. La mediana de la concentración sérica de PRL fue de 63.8 ng/ml (rango 29-4 100 ng/ml) (tabla I).

En ninguno de los pacientes se detectaron ANA; y sólo en 5 pacientes (23.8%) se detectó FR a una dilución de 1:320. El valor promedio de la IL-6 fue de 149 ± 12.2 pg/ml (rango 0-320 pg/ml).

No se encontró relación entre las concentraciones séricas de PRL con la presencia de FR ($U=24.5$, $p=0.2$).

Las características individuales de los sujetos se presentan en la tabla II.

DISCUSIÓN.

En el presente estudio no fue posible determinar la presencia de anticuerpos antinucleares en el suero de pacientes con hiperprolactinemia hipofisiaria mediante la inmunofluorescencia indirecta, contrario a los resultados publicados por Buskila y col., y Toubi y col. quienes reportan una prevalencia del 75.7%, y 22%, respectivamente (en ambos estudios, emplearon la técnica de ELISA). Cabe mencionar que en nuestro estudio, se encontró una prevalencia del 23.8% con respecto al factor reumatoide, sin embargo no se encontró ninguna relación entre la presencia de éste y las concentraciones séricas de PRL.

Nuestros resultados pueden ser explicados por: primero, la posible presencia de complejos inmunes PRL-IgG; considerando la heterogeneidad en el tamaño molecular de la PRL hipofisiaria, cuyo peso molecular es de 23 kDa (un polipéptido de cadena sencilla de 199 aminoácidos), ya ha sido firmemente establecida la existencia de PRL de 50 kDa, 150-170 kDa o aún más, ésta última conocida como PRL "big, big" y que ha sido caracterizada como complejos antígeno-anticuerpo entre la PRL y la inmunoglobulina G³⁰. Considerando la naturaleza del FR (una inmunoglobulina M o G que reacciona contra la fracción Fc de la inmunoglobulina G), probablemente lo que detectamos como FR por Waller-Rose, sea una reacción cruzada contra PRL-IgG. Desde hace algunos años, se ha determinado la presencia de autoanticuerpos anti-PRL de la clase IgG, con una prevalencia

aproximada del 2.7% en pacientes con hiperprolactinemia hipofisiaria. Sin embargo, aún no queda claro si los anticuerpos circulantes son el resultado de la inmunización contra la PRL unida a las células linfoides o contra el material similar a la PRL producida por los linfocitos. Los complejos formados entre los anticuerpos anti-PRL y la PRL pueden ser biológicamente inactivos, aunque es probable que los anticuerpos anti-PRL inhiban la acción de la PRL en las células blanco interfiriendo con su unión a los receptores correspondientes ³¹.

Segundo, es posible que nuestros resultados sean secundarios a la exposición temprana a las concentraciones elevadas de PRL; aunque no se ha establecido con certeza en que momento se producen los autoanticuerpos anti-PRL, los hallazgos actuales sugieren que su generación no es un fenómeno transitorio ³¹.

Tercero, la técnica de laboratorio empleada pudo haber influido en nuestros resultados; como fue mencionado anteriormente, en los estudios precedentes al nuestro, la técnica empleada fue ELISA. La inmunofluorescencia indirecta ha sido usada ampliamente por muchos años con pocas modificaciones y continúa siendo como la técnica de tamizaje primaria para los ANAs, debido a su facilidad, costo y reproductibilidad. ELISA ha revolucionado el conocimiento actual con respecto a la incidencia y especificidad de los autoanticuerpos; la sensibilidad puede variar dependiendo de la enzima usada (kit) ³², y la sobresensibilidad es, de hecho, uno de los problemas potenciales en la aplicación de ELISA.

Por último, en relación a las concentraciones séricas de IL-6 en rangos normales encontradas en nuestros pacientes; esto puede ser

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

explicado por el propuesto "fenómeno de compartimentalización". Como fue descrito previamente, concentraciones elevadas de IL-6 han sido reportadas en el LCR de pacientes con afección neuropsiquiátrica secundaria a LES y en la orina de pacientes con afección renal, lo que sugieren una producción local de IL-6.

A pesar de nuestros hallazgos, no es posible descartar la participación de la PRL en la regulación del sistema inmune, ya que la evidencia clínica y experimental apoyan fuertemente lo anterior. Está claro, sin embargo, que son necesarios estudios adicionales para comprender totalmente el papel de la PRL en la inmunomodulación.

SEXO	
M	2
F	19
EDAD (AÑOS)	28.8±5.3 (18-43)
TIPO DE ADENOMA	
Micro	19
Macro	2
PRL (ng/dl)	63.8 (29-4 100)

TABLA I. Características generales de la población. M= masculino; F= femenino; PRL = prolactina.

SUJETO	SEXO	EDAD	TIPO	PRL	FR	ANA	IL-6
1	M	33	micro	158.2	-	1:5	300
2	F	43	micro	65.7	1:320	1:5	320
3	F	42	macro	61.2	-	1:5	300
4	F	21	micro	69.33	-	1:5	200
5	F	21	micro	75.3	-	1:5	0
6	F	29	micro	58.2	-	1:5	300
7	F	25	macro	160	-	1:5	300
8	F	27	micro	101	1:320	1:5	180
9	F	27	micro	63.8	-	1:5	0
10	F	34	micro	47.4	1:320	1:5	120
11	M	21	micro	97.8	-	1:5	100
12	F	27	micro	134	-	1:5	0
13	F	29	micro	63.3	-	1:5	0
14	F	33	micro	48.9	-	1:5	180
15	F	18	micro	4100	-	1:5	320
16	F	24	micro	29	-	1:5	240
17	F	29	micro	29	1:320	1:5	60
18	F	26	micro	53.6	-	1:5	140
19	F	18	micro	44.4	-	1:5	40
20	F	35	micro	45.4	1:320	1:5	30
21	F	43	micro	86.1	-	1:5	0

TABLA II. Características individuales de la población. M= masculino, F= femenino; edad en años; micro=microadenoma, macro= macroadenoma; PRL= prolactina en ng/ml; FR= factor reumatoide; ANA= anticuerpos antinucleares; IL-6= interleucina 6 en pg/ml.