

Prolactina y lupus eritematoso sistémico



José Fernando Molina, Javier Molina, Luis R. Espinoza

Prolactina, ¿una nueva citoquina?

La prolactina (PRL) es una hormona peptídica neuroendocrina de origen hipofisiario con estructura similar a la hormona de crecimiento (HC). Sus efectos sobre la reproducción, el crecimiento y la osmorregulación constituyen sus principales funciones (1). En los últimos años se ha demostrado que también actúa como inmunomodulador, ejerciendo un papel importante en el mantenimiento del proceso autoinmune y en la regulación de la respuesta de células B y T tanto *in vivo* como *in vitro* (2, 3), efecto al parecer mediado por receptores de alta afinidad (4, 5).

Los estudios de Nagy y Berczi en ratones (6) por primera vez demostraron la importancia de las hormonas hipofisiarias en la respuesta inmune, al comprobar que los animales hipofisectomizados mostraban un importante estado de inmunosupresión que se recuperaba con la administración de PRL y en menor grado con HC, no así con otras hormonas hipofisiarias. De igual manera la artritis también era inhibida por la hipofisectomía y al suprimir la secreción de PRL mediante la administración de bromocriptina, se lograba un estado de inmunosupresión similar al observado en animales hipofisectomizados (7, 8).

Posteriormente los mismos investigadores demostraron que

tanto la PRL como la HC regulaban el crecimiento de linfocitos en los ratones hipofisectomizados y que igualmente la administración de PRL u HC estimulaba la expresión de protooncogenes como el *c-myc* y también la síntesis de DNA (9). En consecuencia, parece ser que la acción reguladora constituye uno de los principales papeles de estas hormonas en el sistema inmunológico (8-10).

Por el efecto mitogénico directo de la PRL sobre las células T y B a través de receptores de alta afinidad, se ha postulado que la hormona pertenece a la familia de las citoquinas proinflamatorias. Su estructura tiene estrecha analogía con la interleuquina 6 (IL-6) y a su vez sus receptores pertenecen a la familia de los receptores de los factores de crecimiento hematopoyéticos como la IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (11).

Se sabe que la liberación de PRL es modulada por varias hormonas y neuropéptidos producidos en el hipotálamo (2). Ciertas neurohormonas como la serotonina, la hormona liberadora

Dr. José Fernando Molina: Fellow en Reumatología, Sección de Reumatología, Louisiana State University Medical Center, New Orleans, USA; Dr. Javier Molina: Profesor Honorario, Sección de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; Dr. Luis R. Espinoza, Profesor y Jefe, Sección de Reumatología, Louisiana State University Medical Center, New Orleans, USA.

de tiotropina, algunos péptidos intestinales vasoactivos y mediadores inflamatorios como bradiquininas, histamina y factor activador plaquetario incrementan la síntesis de PRL; también parece ser que algunas citoquinas como la IL-6 e IL-1 estimulan su liberación hipofisiaria (12). Esto demuestra la conexión entre la red de citoquinas y el sistema neuroendocrino. Se sabe igualmente que la glándula hipófisis tiene la capacidad de regular la función inmune, al secretar tanto hormonas inmunoestimulantes (HC, PRL) como inmunosupresoras (ACTH). Aun más, una reacción inmunoinflamatoria libera mediadores que estimulan funciones neuroendocrinas y si bien la IL-1 β (13) es el principal mediador, las IL-6 e IL-2, el factor de necrosis tumoral (TNF α) y el interferón γ (IFN γ) parecen influenciar la secreción de hormonas hipofisiarias (14).

La PRL como factor estimulante de las células B, induce la producción de inmunoglobulinas y de anticuerpos antinucleares (AAN) tanto en individuos normales como en pacientes con LES (15). Cuando se administra PRL a ratones normales se promueve la secreción de IFN γ , se induce la expresión de receptores para IL-2 así como la secreción de IL-2 y se estimula la producción de autoanticuerpos como AAN, anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales (16-20).

Con frecuencia se han demostrado "autoinmunidad espontánea" en estados hiperprolactinémicos; se han encontrado niveles elevados de la hormona en diversas enfermedades (Tabla 1).

Prolactina y lupus eritematoso sistémico

Estudios en animales

McMurray y cols (21) demostraron, por primera vez, el efecto inmunomodulador de la PRL en un modelo animal de LES; determinaron la influencia de la hiperprolactinemia en la enfermedad autoinmune espontánea en ratones B/W. A un grupo de ratones, mediante el trasplante de dos glándulas hipofisiarias funcionantes, se le creó un estado hiperprolactinémico, y se comparó con un grupo de ratones femeninos del mismo tipo a los cuales se administraba bromocriptinaparenteral. Se observó que los animales hiperprolactinémicos presentaban albuminuria precoz, niveles elevados de anticuerpos circulantes anti gp70, hipergamaglobulinemia y mortalidad temprana por nefropatía. Posteriormente, los mismos investigadores en experimentos similares, trasplantaron un mayor número de glándulas hipofisiarias a cada ratón y al analizar las células espínicas encontraron niveles importantes de IL-4 mRNA y de IL-6 mRNA (22). Algo similar parece ocurrir en el lupus relacionado con embarazo; se ha demostrado que niveles elevados de PRL ocasionan un deterioro del proceso autoinmune con incremento de la mortalidad de los ratones femeninos NZBAV durante el embarazo, en el período posparto y durante la lactancia (23).

Se sabe que varias citoquinas juegan un papel importante en la patogénesis de ciertas enfermedades autoinmunes como el LES; la conexión entre los sistemas inmune y neuroendocrino se encuentra mediada por

Lupus eritematoso sistémico ³¹⁻³⁷
Artritis reumatoidea ⁵⁰⁻⁵²
Fibromialgia primaria ⁵⁰⁻⁵¹
Síndrome de Sjögren primario ⁵³
Síndrome de reiter ^{40,54}
Artritis psoriática ⁴¹
Tiroiditis autoinmune ²⁰
Esclerosis múltiple ⁵⁵
Uveítis ^{38,39}
Rechazo de trasplante ⁵⁶⁻⁵⁷

Tabla 1. Enfermedades reumáticas o autoinmunes con hiperprolactinemia.

citoquinas como la IL-1, IL-2, IL-6, IFN, TNF α , las cuales tienen la capacidad de modificar la secreción de PRL y de otros neuroreguladores (24, 25).

Si bien no se conoce cómo las citoquinas afectan la actividad neuroendocrina a nivel periférico, algunos autores han demostrado el paso de citoquinas como la IL-1 al cerebro a través de la barrera hematoencefálica, originándose un contacto directo entre ambos sistemas (26). Sin embargo, otro mecanismo posible parece ser un trastorno de la liberación de PRL mediado por citoquinas provenientes del sistema neuroendocrino, lo que se confirma por la producción de IL-6 por adenomas hipofisarios (27). Igualmente, en pacientes lúpicos con compromiso del sistema nervioso central (SNC), se han encontrado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) niveles elevados de IL-6, lo cual estimula la liberación de PRL (28).

Posiblemente el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales puede responder insuficientemente a algunas citoquinas y de esta manera contribuir al estado hiperprolactinéxico que se puede encontrar en el LES. Algunos autores (29, 30) han demostrado que un trastorno de la regulación del eje juega papel importante en la susceptibilidad a artritis inducida por antígenos de la pared celular provenientes de estreptococos en ciertos ratones. También ha sido descrito en otros modelos de enfermedades inflamatorias autoinmunes como la tiroiditis autoinmune y la encefalitis alérgica experimental. Por lo tanto, un trastorno en el eje puede influenciar la PRL e indirectamente afectar el curso

clínico de ciertas enfermedades autoinmunes como el LES.

Estudios en humanos

Una de las características más importantes del LES es su alta prevalencia en el sexo femenino, especialmente en la edad reproductiva. Esta predilección se ha atribuido a las propiedades inmunoestimulantes de los estrógenos. Sin embargo, diversas investigaciones demuestran que la PRL es una hormona inmunoestimulante que juega un papel en la patogénesis de diversas enfermedades autoinmunes, principalmente el LES. En 1987 Lavalle y cols (31) demostraron la asociación entre hiperprolactinemia y lupus en ocho pacientes de sexo masculino; además encontraron una correlación inversa entre la PRL y los niveles de testosterona. Estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores (32-34). También se han encontrado niveles elevados de PRL en mujeres lúpicas durante el embarazo, principalmente en pacientes con enfermedad activa (33, 35, 36). Recientemente Jara y cols (37) encontraron niveles altos de la hormona en el LCR de enfermos lúpicos con compromiso neurológico además de una correlación entre PRL e IL-6 en el LCR.

Los hombres lúpicos con hiperprolactinemia pierden parcialmente el efecto "protector" de la testosterona contra la autoinmunidad (31). Los niveles elevados de PRL en el LES masculino se asocian con hipogonadismo; este hallazgo confirma que los niveles altos de PRL en el lupus masculino son significativos desde el punto de vista biológico.

Por su capacidad de disminuir los niveles de PRL, la bromocriptina parece tener una actividad inmunosupresora. Se ha demostrado su utilidad en uveítis autoinmune (38, 39), en el síndrome de Reiter (40) y en la artritis psoriática (41). El uso de bromocriptina en pacientes con LES aún es prematuro aunque teóricamente y en forma directa se logra la reducción de los niveles hormonales, los cuales afectan inmunológicamente a los linfocitos activados. También existen informes que demuestran sus efectos benéficos en humanos, inclusive cuando hay compromiso del SNC (42). Igualmente parece ser racional su utilización para regular la concentración sérica de andrógenos, principalmente en hombres lúpicos con niveles elevados de prolactina y niveles reducidos de testosterona, lo cual disminuye la actividad de la enfermedad (43, 44). Otros estudios han demostrado que la cloroquina y la ciclosporina A parecen tener actividad antiprolactinérgica (31, 45, 46).

En consecuencia la interacción entre prolactina y hormonas gonadales parece tener implicaciones clínicas y terapéuticas en el LES (34, 44). Si bien la hiperprolactinemia puede ser una de las causas de exacerbación de la actividad de la enfermedad, no se ha establecido todavía una relación causa-efecto. La determinación de prolactina en algunos subgrupos de LES puede ser de utilidad para la identificación de pacientes que se benefician de un tratamiento de supresión de la hormona. Si bien parece estar demostrado que el LES es más severo en hombres (47-49), la causa definitiva aún

no está establecida; la hiperprolactinemia bien pudiera ser una de las razones, pero esta observación debe ser analizada.

Summary

This article reviews our current knowledge about the prolactin hormone and its possible contributions to the development of systemic lupus erythematosus. This hypophysial hormone has effects on reproduction, growth and osmoregulation, but over the past few years its immunomodulator effects have been explored. It is mentioned here the initial studies by Nagy and Berczi showing that animals lacking the hypophysis gland develop an important degree of immunosuppression. Due to the effects of this neuroendocrine hormone over lymphocytes it is suggested that the hormone could belong to the family of cytokines with some results as well in the generation of antinuclear antibodies and immunoglobulins. McMurray et al demonstrated that hyperprolactinemic animals were more likely to develop circulating antibodies and death due to nephropathy. An analysis of the hypothalamo-hypophysial-adrenal axis and its response to some cytokines is discussed as well as its possible contribution to the mechanism of systemic lupus erythematosus. Studies in humans have associated the prevalence of lupoid disease in women over men as the result of the stimulating contribution of prolactin. To corroborate this, bromocriptine seems to have an immunosuppressive effect and therefore has been used in uveitis, Reiter's syndrome and other autoimmune disorders. It

is finally suggested that further studies are needed to clarify the possible clinical and therapeutic implications of prolactin and other gonadal hormones on SLE.

Referencias

- Cooke NE. Prolactin: Normal synthesis, regulation, and actions. En: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology*. 2nd. ed. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1989: 384-407.
- Jara LJ, Lavalle C, Fraga A, Gómez-Sánchez C, Silveira LH, Martínez-Osuna P, Germain BE, Espinoza LR. Prolactin, immunoregulation, and autoimmune diseases. *Sem Arthritis Rheum* 1991; **20**: 273-284.
- Reber PM. Prolactin and immunomodulation. *Am J Med* 1993; **95**: 637-644.
- Russell DH, Matrisian L, Kliber R, Larson DF, Poulos B, Magun BE. Prolactin receptors on human lymphocytes and their modulation by cyclosporine. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; **121**: 899-906.
- Jorgensen C, Sany J. Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; **12**: 435-441.
- Nagy E, Berczi I. Immunodeficiency in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol* 1978; **89**: 530-537.
- Nagy E, Berczi I. Prolactin and contact sensitivity. *Allergy* 1981; **36**: 429-431.
- Berczi I, Nagy E, Asa SL, Kovacs K. The influence of pituitary hormones on adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; **27**: 682-688.
- Berczi I, Nagy E, De Toledo SM, Matusik RJ, Friesen HG. Pituitary hormones regulate c-myc and DNA synthesis in lymphoid tissue. *J Immunol* 1991; **146**: 2201-2206.
- Berczi I, Nagy E. The effect of prolactin and growth hormone on hemolymphopoietic tissue and immune function. In: Berczi I, Kovacs K, eds. *Hormones and Immunity*. Lancaster: MTP Press; 1987: 145-171.
- Hooghe R, Delhase M, Vergani P, Malura, Hooghe-Peters EL. Growth hormone and prolactin are paracrine growth and differentiation factors in the haemopoietic system. *Immunol Today* 1993; **14**: 212-214.
- Yamaguchi M, Matsuzaki N, Hirota K. Interleukin-6 possibly induced by IL-1 in the pituitary gland stimulates the release of gonadotropins and prolactin. *Acta Endocrinol* 1990; **122**: 201-205.
- Bernton EW, Beach JE, Holaday JW, Smallridge RC, Fein EIG. Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science* 1987; **238**: 519-521.
- Gutiérrez MA, Anaya JM, Cabrera GE, Vindrola O, Espinoza LR. Prolactin, a link between neuroendocrine and immune system: Its role in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Rev Rhum* 1994; **61**: 261-267.
- Gutiérrez MA, Cabrera GE, Cuellar ML, Citera G, Silveira LH, Espinoza LR. Prolactin induces autoantibody formation by PBL of normal individuals and SLE patients (abstr). *Arthritis Rheum* 1993; **36**: S197.
- Bernton EW, Meltzer MS, Holaday JW. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science* 1988; **239**: 401-404.
- Mukherjee P, Mastro AM, Hymer WC. Prolactin induction of interleukin-2 receptors on rat splenic lymphocytes. *Endocrinology* 1990; **126**: 88-94.
- Viselli SM, Stanek EM, Mukherjee P, Hymer WC, Mastro AM. Prolactin induced mitogenesis of lymphocytes from ovariectomized rats. *Endocrinology* 1991; **129**: 983-990.
- Spangelo BL, Hall NRS, Ross PC, Goldstein AL. Stimulation of *in vivo* antibody production and concanavalin-A-induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin. *Immunopharmacology* 1987; **14**: 11-20.
- Ferrari C, Boghen M, Cesano A. Thyroid autoimmunity in hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol* 1983; **104**: 35-41.
- McMurray RW, Keisler D, Walker SE. Hyperprolactinemia accelerates disease activity in the male NZB/W mouse model of SLE (abstr). *Arthritis Rheum* 1991; **34**: S163.
- McMurray RW, Hofman RW, Walker SE. *In vivo* prolactin manipulations alters *in vitro* IL-2, IL-4, and IFN mRNA levels in female B/W mice (abstr). *Clin Res* 1991; **39**: 734A.
- McMurray RW, Keisler D, Izzi S, Hoffman RW, Walker SE. Postpartum (PP) disease activity in the female B/W mouse model of SLE (abstr). *Arthritis Rheum* 1991; **34**: S163.
- Kennedy RL, Jones TH. Cytokines in endocrinology: their roles in health and in disease. *J Endocrinol* 1991; **129**: 167-178.
- Karanth S, McCann SM. Anterior pituitary hormone control by interleukin 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88**: 2961-2965.
- Banks WA, Kastin AJ. Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous systems. *Life Sci* 1991; **48**: 117-121.
- Jones TH, Justice S, Price A, Champan K. Interleukin-6 secretion by human pituitary adenomas *in vitro* (abstr). *J Endocrinol* 1990; **127**: 86.
- Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 644-649.
- Stenberg EM, Hill JM, Chrousos GP, et al. Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**: 2374-2378.
- Stenberg EM, Young SW, Bernardini R, et al. A central nervous system defect in

- biosynthesis of corticotropin releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**: 4771-4775.
31. **Lavalle C, Loyo E, Paniagua R, Bermúdez JA, Herrera J, Graef A, González-Barcelona D, Fraga A.** Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; **14**: 268-272.
 32. **Folomeev M, Prokhaeva T, Nasonova V, Nasonov E, Masenko V, Ovtrahit N.** Prolactin levels in men with SLE and RA. *J Rheumatol* 1990; **17**: 1569-1570.
 33. **Jara W, Gómez-Sánchez C, Silveira LH, Martínez-Osuna P, Vasey FB, Espinoza LR.** Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus (SLE): association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992; **303**: 222-226.
 34. **McMurray RW, Allen SH, Braun AL, Rodríguez F, Walker SE.** Longstanding hyperprolactinemia associated with systemic lupus erythematosus: possible hormonal stimulation of an autoimmune disease. *J Rheumatol* 1994; **21**: 843-850.
 35. **Jara-Quezada L, Graef A, Lavalle C.** Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; **18**: 349-353.
 36. **Fraga A, Jara LJ, Paniagua R, Lavalle C.** Exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE) during pregnancy, its relation with gestational serum factors (GSF) (abstr). *Arthritis Rheum* 1987; **30**: S84.
 37. **Jara LJ, Zazueta B, Irigoyen L, Ortiz M, Bravo G, Fraga A.** Prolactin (PRL) and interleukin 6 (IL-6) in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement (CNSSLE) (abstr). *Arthritis Rheum* 1993; **36**: S88.
 38. **Hedner LP, Bynke G.** Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. *Am J Ophthalmol* 1985; **100**: 618-619.
 39. **Blank M, Palestine A, Nussenblatt R, Shoenfeld Y.** Down-regulation of autoantibody levels of cyclosporine and bromocriptine treatment in patients with uveitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; **S4**: 87-97.
 40. **Bravo G, Zazueta B, Lavalle C.** An acute remission of Reiter's syndrome in male patients treated with bromocriptine. *J Rheumatol* 1992; **19**: 747-750.
 41. **Weber G, Frey H.** Results of treatment of psoriatic arthritis with bromocriptine. *Z Hautkr* 1986; **61**: 1456-1466.
 42. **Rabinovich CE, Schanberg L, Kredich D.** Intravenous immunoglobulin and bromocriptine in the treatment of refractory neuropsychiatric SLE (abstr). *Arthritis Rheum* 1990; **33**: R22.
 43. **Katz E, Adashi Y.** Hyperprolactinemic disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1990; **33**: 622-639.
 44. **Lavalle C, Graef A, Baca V, Ramírez-Lacayo M, Blanco-Favela F, Ortiz O.** Prolactin and gonadal hormones: a key relationship that may have clinical, monitoring and therapeutic implications in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; **2**: 71-75.
 45. **Conconi MV, Walker AM.** Chloroquine affects prolactin secretion and Golgi morphology in the mammoth. *Endocrinology* 1984; **114**: 725-734.
 46. **Russell DH, Larson DE, Womble JR.** Cyclosporin A inhibits ornithine decarboxylase induction in kidney in response to prolactin, growth hormone and insulin. *Physiologist* 1983; **26**: A13.
 47. **Molina JF, Drenkard C, Cardiel MH, Anaya JM, Gómez LJ, Uribe O, Felipe O, Alarcón-Segovia D, Molina J.** Systemic lupus erythematosus in 97 latin american males: a multicenter, binational study (abstr). *Arthritis Rheum* 1994; **37**: S320.
 48. **Blum A, Rubinow A, Galun E.** Predominance of renal involvement in male patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1991; **9**: 206-207.
 49. **Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al.** Prognostic factors in lupus nephritis. *Am J Med* 1983; **75**: 382-391.
 50. **Jara LJ, Gómez-Sánchez C, Espinoza LR.** Prolactin in primary fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; **18**: 480-481.
 51. **Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, et al.** Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol* 1990; **17**: 869-873.
 52. **Chikanza JC, Petrou P, Kingsley G, Chrousos G, Panayi G.** Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; **11**: 1281-1288.
 53. **Gutiérrez MA, Anaya JM, Scopelitis E, Citera G, Silveira LH, Espinoza LR.** Hyperprolactinemia in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; **53**: 425.
 54. **Jara LJ, Silveira LH, Cuéllar ML, Pineda CJ, Scopelitis E, Espinoza LR.** Hyperprolactinemia in Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1994; **21**: 1292-1297.
 55. **Riskind PN, Massacesi L, Doolittle TH, Hauser SL.** The role of prolactin in autoimmune demyelination: suppression of experimental allergic encephalomyelitis by bromocriptine. *Ann Neurol* 1991; **29**: 542-547.
 56. **Carrier M, Emery RW, Wild-Mooley J, Perrotta NJ, Russell DH, Copeland JG.** Prolactin as a marker of rejection in human heart transplantation. *Transplant Proc* 1987; **19**: 3442-3443.
 57. **Carrier M, Wild J, Pelletier LC, Copeland JG.** Bromocriptine as an adjuvant to cyclosporine immunosuppression after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990; **49**: 129-132.