

Hipotiroidismo e hiperprolactinemia en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide

Hypothyroidism and hyperprolactinemia in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis

Ruiz-Domínguez Rosario¹, Gonzales Max²

RESUMEN

Objetivos. Se realizó un estudio para determinar la asociación del lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR) con el hipotiroidismo autoinmune y la presencia de hiperprolactinemia. **Metodología.** Estudio prospectivo y transversal en 30 pacientes con LES y 99 pacientes con AR. **Resultados.** De 30 los pacientes con LES, 9 pacientes tuvieron hipotiroidismo (30%), ($p < 0,05$) y 5 presentaron hiperprolactinemia (16,6%), ($p < 0,05$). Y, de los 99 pacientes con AR, 10 tuvieron hipotiroidismo (10,1%), ($p > 0,05$) y 2 cursaron con hiperprolactinemia (2,02%), ($p > 0,05$). **Conclusiones.** Existe una relación estadísticamente significativa entre LES e hipotiroidismo y LES e hiperprolactinemia. No sucede así con la AR.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, Artritis reumatoide, Hipotiroidismo, Hiperprolactinemia, Autoinmunidad.

ABSTRACT

Purpose. A study was carried out in order to determine the association between systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) with autoimmune hypothyroidism and the presence of hyperprolactinemia. **Methods.** A prospective and transversal study was carried out in 30 SLE patients and 99 RA patients. **Results.** Of the 30 patients with SLE, 9 patients developed hypothyroidism (30%), ($p < 0,05$), and 5 had hyperprolactinemia (16,6%), ($p < 0,05$). And, of the 99 patients with RA, 10 had hypothyroidism (10,1%) and 2 had hyperprolactinemia (2,02%), both $p > 0,05$. **Conclusions.** There is a significant association between SLE and autoimmune hypothyroidism, SLE and hyperprolactinemia. It is not the same with rheumatoid arthritis.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hypothyroidism, hyperprolactinemia, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR) son conectivopatías con compromiso sistémico⁽¹⁻³⁾, tienen una incidencia del 4 a 50/100 000 y 1/100 habitantes, respectivamente⁽²⁾, afectando principalmente al sexo femenino en proporción de 9:1 y 3:1, respectivamente. Se reportó

compromiso endocrino en los pacientes con enfermedad del tejido conectivo, con manifestaciones de hiperprolactinemia en pacientes con LES del 20 al 30 % de los pacientes⁽³⁾ y del 36% en los pacientes con AR⁽⁴⁾. La concentración sérica alta de prolactina (PRL) está estrechamente relacionada con el LES y la actividad de la enfermedad^(4,11,13).

El LES y la AR, durante su evolución clínica pueden asociarse a endocrinopatías autoinmunes como el hipotiroidismo, muchas veces asintomático (hipotiroidismo subclínico) con una frecuencia del 15% en pacientes con AR y con una frecuencia del 50% en pacientes con LES^(6,8,17,18). La supervivencia y calidad de vida de estos pacientes, depende del tratamiento de la conectivopatía y la endocrinopatía a la vez^(9,14-16). Los reportes mencionan frecuencias variables de LES y AR asociados a hiperprolactinemia e hipotiroidismo alrededor del mundo^(3,7,12,15), no existiendo datos en nuestro medio. Se han encontrado estudios similares en Argentina⁽⁵⁾, Perú⁽⁷⁾, Brasil^(6,8), en Egipto⁽¹⁷⁾ y en reportes norteamericanos^(3,5,11,13,18) donde dan a relucir la importante relación entre trastornos tiroideos autoinmunes y enfermedades del tejido conectivo o entre los niveles de prolactina y la actividad de determinadas enfermedades autoinmunes.

El presente trabajo se realizó para determinar la frecuencia de asociación del LES y AR con hiperprolactinemia e hipotiroidismo autoinmune.

* Departamento de Medicina Interna, Hospital Materno Infantil, Caja Nacional de Salud, La Paz, Bolivia.

** Médico Residente de Medicina Familiar, Caja Nacional de Salud, La Paz, Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en los pacientes con LES y con AR, que fueron referidos al Servicio de Medicina Interna del Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud de La Paz, Bolivia, en el periodo de mayo a diciembre del 2005.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de LES y AR. El diagnóstico de LES se basó en los 11 criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR)^(1-3,23) y de la AR se basó en los 7 criterios diagnósticos del ACR^(1,2,23).

Criterios de exclusión: pacientes con otras conectivopatías, tratamiento previo inmunomodulador con antecedentes de endocrinopatías previas y con enfermedad oncohematológica.

Para la dosificación de prolactina, hormonas tiroideas séricas y niveles de anticuerpos anti-TPO y anti-TG se recolectaron muestras sanguíneas de todos los pacientes incluidos en el estudio por punción venosa. Se separó el suero por centrifugación y las muestras fueron procesadas dentro de las 24 horas; y, en algunos casos tuvieron que ser conservadas de 2 a 8 grados centígrados por 24 a 48 horas antes de ser procesadas. Se realizó toda determinación por duplicado.

Para la determinación de los niveles de prolactina y hormona estimulante del tiroides (TSH) se utilizó la técnica de inmunofluorescencia (técnica *sándwich*), con anticuerpos monoclonales derivados de ratón dirigidos contra antígenos de la molécula de PRL y TSH⁽²²⁾. La cantidad de fluorescencia fue directamente proporcional a la cantidad de PRL y TSH cuantificadas. Para la determinación de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) se utilizó la técnica de fluoroinmunoensayo de fase sólida bajo la misma metodología⁽²²⁾.

Para la cuantificación de anticuerpos antitiroperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG) en suero se realizó un ensayo radioinmunocompetitivo (RIA) mediante la técnica *coated tube* (tubitos de ensayo revestidos con anticuerpo TPO o TG anti-h policlonal humano). Durante la fase de incubación se forma un complejo entre los anticuerpos monoclonales anti-TPO o anti-TG enlazados a la fase sólida y anticuerpos anti-TPO o anti-TG monoclonal marcados con yodo-125, esta reacción produce radioactividad. Una vez finalizada la reacción, se midió la radioactividad en el tubo de un contador gama^(19,20).

Todos los datos obtenidos, fueron procesados con paquetes estadísticos EpiInfo 2000 y Stats. Los resultados fueron correlacionados con tablas de contingencia 2 x 2 y evaluados con la prueba chi cuadrado.

RESULTADOS

Del total de 256 pacientes referidos, se excluyó a 127, quedando 129 pacientes para el estudio: 30 con LES y 99 con AR.

De los 30 pacientes con LES, 9 (30%) cumplieron criterios de laboratorio de hipotiroidismo (Chi cuadrado de 14,54, $p < 0,05$),

Tabla 1. Características de los grupos estudiados y los resultados de laboratorio.

	LES (n = 30)	AR (n = 99)
• Género (%)		
- Femenino	26 (86,7)	4 (13,3)
- Masculino	74 (74,7)	25 (25,3)
• Edad, años (Promedio)		
- Femenino	18-55 (28)	35-48 (45)
- Masculino	20-82 (45)	30-76 (56)
• PRL sérica (2,5-14,6 ng/mL)	19,93 (18,78) ^c	11,47 (4,42)
Promedio (DE)		
• TSH sérica (0,63-4,19 uU/mL)	4,54 (3,71) ^c	3,21 (3,24)
Promedio (DE)		
• T3 sérica (1,3-2,5 nmol/L)	1,57 (0,57) ^c	1,70 (0,54)
Promedio (DE)		
• T4 sérica (69-141 nmol/L)	84,98 (31,12) ^c	94,08 (25,22)
Promedio (DE)		
• Ac Anti Tg (< 60 U/mL) ^a	71,17 (82,18) ^c	41,10 (43,50)
Promedio (DE)		
• Ac Anti TPO (< 60 U/mL) (DE) ^b	289,24 (510,16) ^c	121,82 (331,26)
• Bocio (%)	1 (3,3%)	6 (6,1%)

DE = desviación estándar

^a Anticuerpos anti-tiroglobulina ^b Anticuerpos antitiroperoxidasa ^c $p < 0,05$

de los cuales 3 (33,3%) presentaban hipotiroidismo subclínico y uno (11,1%) tuvo bocio. Y, 5 (16,6%) cumplieron criterios de laboratorio de hiperprolactinemia (χ^2 , 10,28; $p < 0,05$). Tabla 1.

De los 99 pacientes con AR, 10 (10,1%) cumplieron criterios de laboratorio de hipotiroidismo (chi cuadrado de 0,01, $p > 0,05$), de los cuales 7 (7,1%) presentaban hipotiroidismo subclínico y 6 (6,1%), bocio. Dos (2,02%) cumplieron criterios de laboratorio de hiperprolactinemia (χ^2 , 3,42; $p > 0,05$).

El 100% de los pacientes con LES y AR que cursaron con hipotiroidismo tuvo elevación de anticuerpos (Ac) anti-TG y anti-TPO.

DISCUSIÓN

La interacción inmunoneuroendocrina está firmemente establecida y tiene una sólida base molecular. Hormonas, neuropéptidos, neurotransmisores y citoquinas son los mensajeros de esta comunicación la cual se hace evidente en situaciones de estrés e inflamación.

En los últimos 15 años se ha acumulado una gran cantidad de evidencias que apoyan la hipótesis de que la elevación de los niveles séricos de PRL participa en la expresión clínica y en la patogénesis de los pacientes con LES y AR. Estudios recientes han confirmado los hallazgos tempranos de hiperprolactinemia asociada a actividad clínica del LES. El origen de la hiperprolactinemia en los pacientes con LES es muy diverso en ausencia de las causas conocidas de producir hiperprolactinemia como: drogas (metoclopramida, esteroides), embarazo, hipotiroidismo, insuficiencia renal avanzada, prolactinomas.

La hiperprolactinemia en el LES puede deberse a la estimulación de la liberación de prolactina por citoquinas o a defectos en los mecanismos de control de la PRL. Proinflamatorias como IL-1 e IL-6 pueden estimular la síntesis y liberación de PRL atravesando la barrera hematoencefálica.

Otra posibilidad es que los linfocitos de los pacientes con LES activo secreten PRL en cantidades suficientes para incrementar los valores séricos. La PRL no solo se asocia a la actividad global del LES sino que hay evidencias de que participa en el compromiso de diversos órganos blanco del LES, como el riñón y el sistema nervioso central, en modelos experimentales y en humanos.

La presencia de PRL conjuntamente con IL-6 en la glomerulonefritis y la cerebritis lúpicas puede ser el reflejo de una comunicación anormal entre el sistema inmune y el sistema neuroendocrino^(4,21). Puede haber defectos en el control de la secreción de PRL, al encontrarse niveles séricos elevados de histidil-prolinediquetopil-perazina o ciclo (His-Pro) (CHP), un péptido inhibidor de la liberación de PRL. En otro estudio, se encontró niveles séricos disminuidos de ácido homovanílico, un metabolito de la dopamina⁽²¹⁾.

En cuanto a la hiperprolactinemia en la AR hay pocas referencias bibliográficas pero es de suponer que sería secundaria a mecanismos similares.

En los pacientes con LES se produciría hipotiroidismo de origen autoinmune, determinado por la presencia de anticuerpos anti-TPO y anti-TG, que podría verse agravado por los corticoides que bloquean la conversión periférica de T4 a T3⁽⁴⁾.

Es importante recalcar la falta de correlación con otros marcadores de enfermedad glandular autoinmune, tales como: anticuerpos anti-TSH, anti-PRL e hipofisis (hipofisitis).

Se remarca el hecho de que este trabajo, al ser transversal, no se pudo determinar aquellos pacientes que tuvieron hiperprolactinemia asociada al hipotiroidismo. La única manera de saberlo sería mediante la normalización de la hiperprolactinemia con el tratamiento del hipotiroidismo.

En la bibliografía consultada, la frecuencia de hiperprolactinemia es de 20% a 30% en pacientes con LES y de 36% en pacientes con AR^(3,4), cifras mucho mayores que las que encontramos, 16% y 2%, respectivamente. Otros refieren una frecuencia de hipotiroidismo autoinmune de 50% en los pacientes con LES y de 15% en pacientes con AR^(6,8,17,18), también mucho mayores que nuestros hallazgos, 30% y 10,1%, respectivamente.

Llama la atención esta menor frecuencia de asociación de LES y AR con endocrinopatías autoinmunes en el medio con relación a datos registrados en bibliografía extranjera. Sospechamos que la frecuencia de alteraciones neuroendocrinas en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo (LES, AR) en nuestro medio es mucho mayor, la que podría evidenciarse con casuísticas más grandes.

En conclusión, podemos afirmar que existe una fuerte asociación entre el lupus eritematoso sistémico con el hipotiroidismo autoinmune y también con la presencia de hiperprolactinemia lo que no sucede con la artritis reumatoide.

Agradecimientos

A los doctores David Maldonado, Teresa Salinas, Rómulo Sánchez y Katuska Gonzales por su apoyo técnico, al Dr. Ricardo Amaru y Dr. Rubén Peredo, por su lectura crítica y apoyo logístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weisman MH, Weinblatt ME, Louis JS. Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico. Tratamientos en Reumatología. Complemento de Kelleys Reumatología. Segunda Edición. 2003; 217-248 y 274-322.
2. Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico. Fundamentos de Medicina-Reumatología. Quinta Edición; 1998:185-197 y 241-264.
3. Lj Jara, Overa-Lastra, JM Miranda, M. Alcalá and J. Alvarez-Nemegy. Prolactin in human Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 748-756.
4. Walker SE, Jacobson JD. Neuroendocrine mechanisms in Rheumatic diseases. Roles of prolactin and gonadotropin releasing hormone in Rheumatic diseases. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2000; 1. Daniel J. Pietrobelli, RoDsa Artese et al. Hiperprolactinemia en hipotiroidismo. *Medicina (Buenos Aires)*. 2001; 61(3):275-278.
5. Kramer CK, Taurino TF, Oliveira MC. Interrelación entre hiperprolactinemia, enfermedades reumáticas autoinmunes y anticuerpos antitiroideos. *Archivos Brasileiros de Endocrinología y metabolismo*. 2002; 46:S10-S12.
6. Huanqui C, Poblete P, Zeballos M. Estrés, prolactinemia y actividad articular en artritis reumatoide. *Revista Peruana de Reumatología* 1995; 1 (2).
7. Bati P, Lang B, Straub RH. Thyroid function and serum prolactin levels in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001; 14(2):165-69.
8. Prolactin and immunity. RH Straub, J. Georgi, K. Helmke et al. In polymyalgia rheumatica serum prolactin is positively correlated with the number of typical symptoms but not with typical inflammatory markers. *Rheumatology*. 2002; 41:423-429.
9. Figueroa F, Carrion F, Martinez ME, y cols. Bromocriptine induces immunological changes related to disease parameters in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol*. 1997; 36:1022-3.
10. Jara LJ, Gomez Sanchez C et al. Hiperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. *Am J. Med. Sci* 1992; 303:222-6.
11. Chung Min Huang, Chung Tei Chou. Hiperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Taipei)*. 1997; 59:37-41.
12. Leanos-Miranda A, cardenas-Mondragon G. Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (1): 97-101. Epub 2005 25.
13. Alvarez-Nemegyey J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante Triay F, Sosa-Munoz J, Miranda JM, Jara L. J. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus* 1998; 7 (6):414-9.
14. Lockshin Michael D. Endocrine Origins of rheumatic disease. *Postgraduate Medicine* 2002; 111(4): 87-92.
15. Jacobi AM, Rodhe W, et al. Elevated serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus*, (2001) 10,554-561.
16. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ashmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J. Immunol*. 2004; 11(2):81-90.
17. Miller FW, Moore GF, Weintraub BD, Steinberg AD. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1987 Oct, 30(10):1124-31.
18. Folleto DELFIA, For in Vitro diagnostic use, Time-resolved fluoroinmunoassay. Instructions for use. Reagents for 96 assays. PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Mustionkatu 6, Turku, Finland.
19. Folleto de instrucciones de uso B.R.A.H.M.S: anti Tgn y anti TPOn RIA, versión R04es. B.R.A.H.M.S: Aktiengesellschaft Neuendorfstr. 25 D-16761 Hennigsdorf, Alemania.
20. Jara-Quezada LJ, Alcalá-Márquez M, et al. Prolactina, autoinmunidad y lupus eritematoso sistémico. *Revista mexicana de Reumatología*. 2004; 19 (2):173-183.
21. De Bellis A, Bizarro A, Pinovello R, Lombardi G and Bellastella A. Prolactin and Autoimmunity. *Pituitary* 2005; 8 (1): 25-30.
22. Tan-Em, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc Shane DJ, Rothfield NF. The 1982 revised criteria for the classification criteria of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.

Correspondencia a: Dra. Rosario Ruiz Domínguez. E-mail: romarudo@yahoo.es