

Prolactina y autoinmunidad en piel

Prolactin and skin autoimmunity

Martha Patricia Solís Arias,¹ Georgina Rodríguez Gutiérrez,¹ María Elisa Vega Memije²

¹ Residente, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México, Distrito Federal

² Médica adscrita, Servicio de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México, Distrito Federal

RESUMEN

La prolactina (PRL) es una hormona conocida por su función en la reproducción y la lactancia, pero en años recientes se ha estudiado su relación con el folículo piloso y la piel, ya que ésta es el órgano endocrino periférico más grande y actúa como vínculo entre los sistemas inmunológico y neuroendocrino.

El presente artículo describe aspectos fundamentales de la biología de prolactina, y hace una revisión de la literatura sobre algunas enfermedades autoinmunitarias y el papel de PRL en su patología.

PALABRAS CLAVE: Autoinmunidad, prolactina, piel.

ABSTRACT

While the function of prolactin (PRL) in pregnancy and lactation is well known, recent research has focused on its relationship to the hair follicle and skin, as the latter is the largest peripheral endocrine organ linking the immune and neuroendocrine systems.

This paper describes key aspects of PRL biology and reviews the literature on the role of this hormone in the pathogenesis of some autoimmune diseases.

KEYWORDS: Autoimmunity, prolactin, skin.

Introducción

Aislada de animales en 1928, la prolactina (PRL) humana no fue descrita inicialmente por considerarla una hormona idéntica a la del crecimiento. De hecho, a fines de los años sesenta la mayoría de los endocrinólogos dudaba de la existencia de una prolactina humana, ya que era posible reproducir efectos tipo PRL con un homogenizado de glándula pituitaria humana cuya purificación sólo producía hormona de crecimiento.

Luego de muchos intentos de identificación, Friesen *et al.* finalmente utilizaron anticuerpos contra la hormona de crecimiento humana y PRL ovina, procedimiento inmunológico que les permitió distinguir entre ambas.^{1,51}

PRL es una hormona peptídica que secreta la porción anterior de la hipófisis mediante retroalimentación negativa del hipotálamo dependiente de dopamina; así mismo, la hormona liberadora de tirotropina estimula su secreción.¹

Las citocinas interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2) e interleucina 6 (IL-6) estimulan la secreción de prolacti-

na, mientras que interferón- γ (INF- γ) y endotelina 3 son citocinas que inhiben su secreción² (Figura 1).

La prolactina existe en tres isoformas que poseen diferentes receptores de unión y actividades biológicas:³ PRL monomérica (PRL pequeña libre), PRL grande y PRL muy grande o macro. Esta última es un complejo de PRL pequeña y un anticuerpo inmunoglobulina G, cuyo peso es de 150 kDa. La isoforma biológica más potente es PRL monomérica libre, que consiste en 199 aminoácidos y tiene un peso molecular de 23 kDa.³

En condiciones fisiológicas la macroprolactina representa hasta 1% de la prolactina total circulante sérica, mientras que el resto está compuesto de formas potentes: la monomérica y la forma intermedia. La prolactina se sintetiza tanto en la hipófisis como en sitios extrahipofisarios (neuronas, epitelio mamario, próstata, endotelio, células del sistema inmunológico y piel). La prolactina extrahipofisaria e intrahipofisaria difieren en su actividad biológica. Durante la lactancia, el estímulo a la pared

CORRESPONDENCIA

Dra. María Elisa Vega Memije ■ dra_elisa_vega@yahoo.com.mx

Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F. Tel. (55) 4000 3000

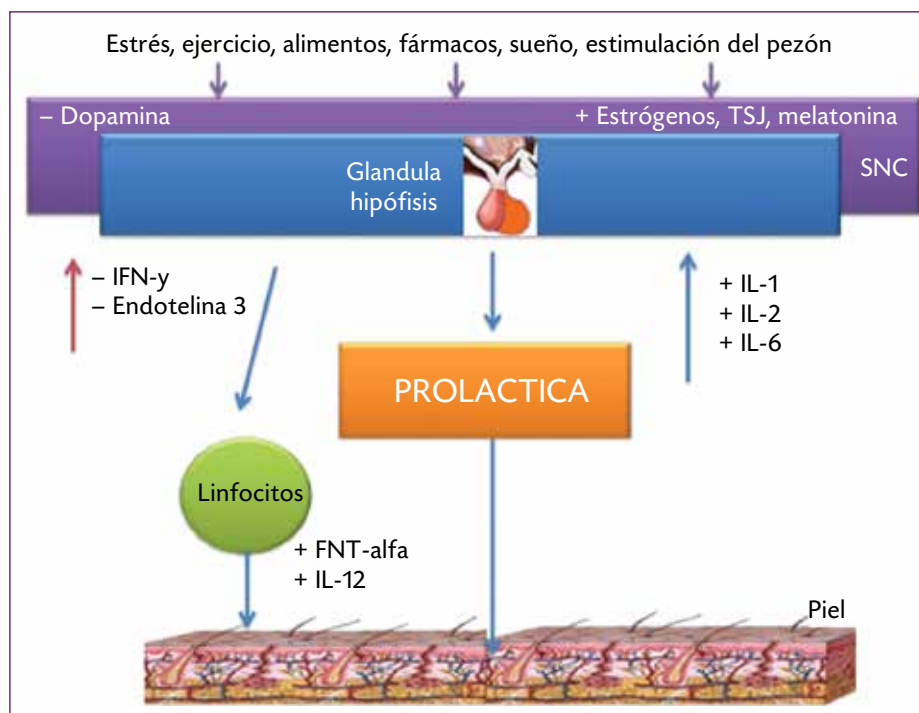


Figura 1. El eje de PRL provee un mecanismo de retroalimentación entre piel y sistema nervioso central, en el cual interactúan múltiples citocinas y células del sistema inmunológico. Las citocinas interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2) e interleucina 6 (IL-6) estimulan la secreción de prolactina, mientras que interferón, (INF- γ) y endotelina 3 son citocinas que inhiben su secreción. PRL incrementa la habilidad de las células inmunológicas para proliferar y producir citocinas como FNT-alfa, IFN-gamma, IL-12, IL-1 beta.

torácica y el estrés estimulan la secreción de prolactina hipofasaria.⁴

PRL es esencial para estimular el crecimiento y diferenciación mamaria en las mujeres y es indispensable para la lactancia. La hormona se secreta en un ritmo circadiano que alcanza un pico durante la noche, hacia las 2:00 a.m.⁵ Además, interviene en la función reproductora, el metabolismo del calcio, la osmorregulación y la conducta materna. Los niveles elevados de PRL se han relacionado con aumento en el riesgo de cáncer mamario y en la génesis tumoral de muchas otras neoplasias.⁶ Estudios recientes sugieren que PRL contribuye al fenotipo aterogénico.⁷

PRL y sistema inmunológico

La relación entre la PRL y el sistema inmunológico fue demostrada en las dos últimas décadas. La hormona tiene un papel importante en la respuesta inmunológica innata y adaptativa regulando la maduración de CD4+ y CD8+. Se ha observado que hay correlación entre el nivel PRL y el número de células B y CD4+,⁸ ya que PRL promueve el desarrollo de células presentadoras de antígenos expresando moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y moléculas co-estimuladoras como CD40, CD80, y CD86.¹¹ Cuando el nivel sérico de PRL se eleva en forma

persistente interfiere con la inducción a la tolerancia de células B, altera al receptor de células B y disminuye el umbral de activación de células B anérgicas, precipitando la autorreactividad.¹⁰

Además, la hormona promueve la producción de inmunoglobulinas. Se ha observado una gran variedad de autoanticuerpos en pacientes con hiperprolactinemia, incluyendo anticuerpos a prolactina, células endoteliales, cardiolipina, Ro, La y B2 glucoproteína.¹²

PRL incrementa la habilidad de las células inmunológicas para proliferar y producir citocinas FNT-alfa, IFN-gamma, IL-12, IL-1 beta. Este efecto es consecuencia de la activación de múltiples vías intracelulares (Jak2/STAT, Ras/Raf/MAPK, etcétera) y la activación de genes ligados a la apoptosis y proliferación (Bcl-XL, Bcl-2, pim, XIAP) o factores de transcripción (IRF-1; Figura 1). Sin embargo, por sí sola, PRL no puede iniciar una respuesta inmunológica, particularidad que mantiene el equilibrio de las reacciones inmunitarias y contrasta con la acción de los glucocorticoides, cuyos efectos se manifiestan en condiciones críticas de estrés físico o psicológico. Aunque se han descrito niveles PRL bajos asociados con inmunosupresión severa, las concentraciones se elevan en diversas enfermedades autoinmunitarias, lo que apoya la hipótesis de que

una sobreproducción de PRL modifica el equilibrio inmunario y desencadena la respuesta celular inmunológica.¹³

Hiperprolactinemia y enfermedades autoinmunológicas

La tasa esperada de hiperprolactinemia (HPRL) en una población sana es de 0.4 a 3%. El aumento de PRL se considera fisiológico durante el periodo postcoital, como consecuencia del estrés, y durante el embarazo y lactancia; aunque también pueden elevarse con ciertos medicamentos y en pacientes con insuficiencia renal, hepática, hipotiroidismo y prolactinoma.¹⁴

Los prolactinomas son los tumores secretores hipofisarios más comunes. Cuarenta por ciento de todos los adenomas hipofisarios produce prolactina. El nivel PRL resultante de un prolactinoma suele ser mayor de 200 µg/L, mientras que niveles leves a moderados de PRL sérica entre 20 y 200 µg/L pueden deberse a cualquier causa en pacientes con HPRL.¹⁵

HPRL se ha descrito en muchas enfermedades autoinmunológicas como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), artritis reactiva, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, psoriasis, enfermedad de Behçet y polimiositis. Las enfermedades autoinmunológicas órgano-específicas asociadas a HPRL incluyen diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, hipofisitis linfocítica, enfermedad celiaca, esclerosis múltiple, miocardiopatía periparto, psoriasis y uveítis¹ (Cuadro 1).

Prolactina y enfermedades dermatológicas

Lupus eritematoso sistémico (LES)

De todas las enfermedades autoinmunológicas asociadas con PRL, la que tiene más evidencias es LES. Aunque se ha demostrado HPRL leve a moderada en 15-33% de pacientes con LES de ambos géneros, las referencias de la literatura

son contradictorias.^{16,17} Esto pudo deberse a que las poblaciones en estudio eran muy heterogéneas; la actividad de la enfermedad era variable; se administraron diferentes tratamientos; no se tomó en consideración la influencia del ciclo circadiano; y no determinaron las isoformas de PRL ni la presencia de anticuerpos anti PRL.

Con todo, la mayor parte de los reportes recientes muestra hiperprolactinemia en pacientes con LES, demostrando la elevación de esta hormona en pacientes de ambos géneros y mujeres gestantes (respecto de controles sanos). En un estudio abierto se observó HPRL en 22% de individuos con diagnóstico de LES, estableciéndose una correlación directa entre la actividad serológica y las manifestaciones clínicas.¹⁸

Rovnesky *et al.*¹⁹ demostraron que las pacientes con LES y HPRL presentaban una forma más activa de la enfermedad y menor respuesta al tratamiento con prednisona, asociación que fue demostrada en varios estudios posteriores.^{22,23,24} y que confirma la correlación estadísticamente significativa entre los niveles de PRL y la actividad de LES y en algunos casos, la actividad serológica.^{25,26} Incluso en pacientes embarazadas, PRL se correlaciona con la severidad de LES.²⁷

Así mismo, se han observado niveles elevados de PRL e IL-6 en pacientes con nefritis lúpica y alteraciones neuropsiquiátricas. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que prolactina e IL-6 se acumulan en órganos inflamados y actúan como un estímulo para los linfocitos T y B.¹⁸

En cuanto a la asociación de LES y adenomas hipofisarios con HPRL idiopática, se han descrito múltiples casos que respondieron favorablemente al tratamiento con bromocriptina, pero tuvieron exacerbaciones al suspenderlo.¹⁹ También hay informes de pacientes pediátricos con LES y prolactinoma que presentaron mejoría de la artritis y disminución de los marcadores de inflamación aguda tras la resección y el tratamiento con agonista dopaminérgico.^{20,21}

Los niveles altos de PRL están asociados con la detección de autoanticuerpos positivos, entre ellos: anticuerpos

Cuadro 1. Enfermedades autoinmunes con afección a piel asociadas a hiperprolactinemia

ENFERMEDAD	ASOCIACIÓN HPRL CON ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	RESPUESTA A AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS	REFERENCIA
Lupus eritematoso sistémico	Presente	Terapéutica	18-32
Esclerosis sistémica	Presente	No se ha determinado	33-35
Psoriasis	Presente *	Reportes de casos	38-43
Enfermedad Behçet	Datos contradictorios	No se ha determinado	1-3
Síndrome de Sjögren	Presente*	No se ha determinado	44-47
Pénfigo vulgar	Presente*	Reportes de caso	48-49
*Falta mayor evidencia			

antinucleares, anti-ADN de doble cadena, anticardiolipinas y antitiroideos.²⁸ Estas asociaciones confirman que PRL tiene un efecto inmunoestimulador y promueve la autoinmunidad.¹⁸

En un estudio experimental de lupus, la inducción de hiperprolactinemia en ratones exacerbó la enfermedad y precipitó la muerte prematura independientemente del sexo. En otro modelo murino sin predisposición a lupus, el tratamiento con PRL llevó al desarrollo de un fenotipo semejante a lupus. Al inhibir la secreción de PRL con la administración de un análogo de dopamina (bromocriptina) disminuyeron los anticuerpos anti-ADN de doble cadena y mejoró la sobrevida.³⁴

Otros ensayos clínicos controlados han empleado bromocriptina como tratamiento de LES logrando que disminuyan las exacerbaciones. Sin embargo, este agonista dopaminérgico no se considera un tratamiento aprobado y su uso es experimental.²⁹

Vera-Lastra *et al.* investigaron la correlación entre la actividad de lupus al inicio y luego de 6 meses de tratamiento convencional. HPRL se asoció con la actividad de tratamiento. Con el tratamiento convencional (incluyó corticosteroides sistémicos, antimaláricos e inmunosupresores) se observó una reducción en el nivel de PRL con mejoría clínica.³⁰ En un estudio de Hrycek *et al.* se evaluó el uso de quinagolida (agonista selectivo del receptor de dopamina D₂) en pacientes con LES. A los 3 meses de tratamiento, los autores demostraron una importante disminución de la actividad de LES, proteínas de fase aguda, prolactina e IL-6. Esto confirma la hipótesis de que un agonista dopaminérgico puede ser un tratamiento eficaz y seguro en el tratamiento de LES.³¹

En la mayoría de los pacientes con LES no es posible encontrar una causa primaria de HPRL. Múltiples factores pueden precipitarla, incluyendo las citocinas proinflamatorias que cruzan la barrera hematoencefálica y estimulan la liberación de prolactina. Además, en LES activo, los linfocitos pueden incrementar la producción de PRL. Un trastorno en el funcionamiento hipotalámico se ha asociado con HPRL en pacientes con LES.³²

Cada vez hay más evidencias de una asociación entre PRL y LES,³³ ya que HPRL se relaciona con actividad e involucro sistémico en LES y esto puede contribuir de forma importante al tratamiento. Se requieren más estudios para sustentar la eficacia y seguridad de fármacos que disminuyan la PRL como tratamiento de LES.

Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica (ESC) es una enfermedad autoinmune caracterizada por esclerosis de piel y órganos

internos. Se ha demostrado que los niveles de PRL sérica están incrementados en 13-59% de los pacientes con ESC, independientemente del género. Además, los niveles de PRL se correlacionan con la severidad de la esclerosis cutánea y vascular, y con el compromiso pulmonar.³³

Shahin *et al.*³⁶ determinaron las concentraciones séricas de PRL e investigaron la correlación de esta hormona con diferentes manifestaciones de la enfermedad, encontrando niveles elevados en pacientes con ESC respecto del grupo control. En pacientes con ESC difusa los niveles de PRL mostraron una asociación directa con la intensidad de la afección cutánea, la alteración de la función cardiopulmonar y la duración de la enfermedad. El mismo estudio correlacionó HPRL con ESC, y también con el compromiso de ciertos órganos blanco.

HPRL en pacientes con ESC puede deberse a una elevación sostenida de PRL durante todo el día o a un cambio al ritmo diurno.³⁷ La etiología de HPRL en estos pacientes puede estribar en fármacos, aumento del tono dopaminérgico central, presencia de linfocitos anormales o desequilibrio hormonal.

El estudio de Czuwara *et al.*³³ demostró que los linfocitos de pacientes con ESC producen niveles elevados de prolactina y que estas células son, además, sensibles a la estimulación de dicha hormona. Otros autores³⁴ han sugerido un desequilibrio hormonal favorecido por la cronicidad de ESC, ya que también suele asociarse con niveles anormales de andrógenos, alteración hormonal que puede precipitar a la hiperactividad inmunológica que contribuye al daño tisular y la severidad de la enfermedad.

La asociación entre ESC y adenoma hipofisario fue demostrada en un estudio realizado por Vera-Lastra *et al.*³⁵, quienes confirmaron la presencia de microadenomas pituitarios en 24 de 30 pacientes con ESC, mientras que sólo uno de los 20 pacientes del grupo control pacientes presentó microadenoma en TAC de cráneo ($p=0.001$). También demostraron un aumento en la producción de PRL basal y tras la estimulación con metoclopramida.

Psoriasis Vulgar

Hace más de dos décadas se propuso la teoría de que bromocriptina, potente agonista dopaminérgico que inhibe la secreción hipofisaria de PRL, puede inducir la remisión de las lesiones cutáneas psoriásicas y mejorar el pronóstico.³⁸

La psoriasis tiende a estabilizarse en la mayoría de las mujeres gestantes, pero puede exacerbarse en los primeros meses postparto, tal vez como consecuencia de la hiperprolactinemia fisiológica de la lactancia. Así mismo, la prolactina es un mediador neuroendocrino de la respuesta al estrés, por lo que es razonable pensar que los

efectos del estrés en la psoriasis son mediados por cambios en PRL sérica.³⁹ Sanchez y Umbert⁴⁰ han informado que el padecimiento puede agravarse con el desarrollo de un prolactinoma, mientras que el tratamiento con bromocriptina puede mejorar las lesiones de piel.

En un estudio de 20 pacientes con psoriasis en placas (10 hombres y 10 mujeres) se detectaron niveles de prolactina sérica mayores respecto del grupo control ($p < 0.001$) y se observó una disminución estadísticamente significativa después del tratamiento; además, hubo correlación entre los niveles de PRL séricos y PASI. Estos resultados sugieren que PRL sérica puede ser un marcador biológico de la actividad de esta enfermedad.⁴¹ Se comprobó también que los niveles de prolactina están elevados en las lesiones de psoriasis respecto de la piel sana.⁴²

La psoriasis es una dermatosis autoinmunitaria con infiltración de Th17. La citocina CCL20 recluta células Th17 y su producción aumenta en las lesiones psoriásicas por los queratinocitos epidérmicos. Kanda *et al.*⁴³ demostraron, *in vitro*, que PRL favorece la producción de IL-17 basal e inducida por CCL20 en los queratinocitos, de manera que esta hormona puede promover la infiltración de Th17 en lesiones psoriásicas vía CCL20.

Enfermedad de Behçet (EB)

Hay múltiples informes que describen la asociación de EB con niveles elevados de PRL sérica⁴ y también se ha correlacionado la hormona con la severidad del padecimiento. Llama la atención que esta asociación sólo se ha demostrado en formas activas y completas de la enfermedad de Behçet,^{3,3} ya que los pacientes con hallazgos oculares inactivos o afección ocular exclusiva no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PRL sérica.³

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que se caracteriza por insuficiencia glandular exocrina secundaria a infiltración por linfocitos y células plasmáticas. Se ha reportado hiperprolactinemia en 16-46% de los pacientes con SS primario.⁴⁴

En individuos con HPRL y SS, mayores de 50 años, es frecuente detectar positividad para autoanticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La. Por otra parte, los pacientes SS más jóvenes tienen mayor prevalencia de HPRL y en esa población fue demostrada una asociación estadísticamente significativa con afección de órganos internos, mas no con la duración de la enfermedad, el nivel de autoanticuerpos ni la infiltración linfocítica en biopsias de glándulas salivales.⁴⁴ No obstante, Miedany *et al.*⁴⁵ estudiaron

la asociación de HPRL y SS primario, y no hallaron relación entre el nivel de PRL sérica y los autoanticuerpos o las manifestaciones sistémicas.

Steinfeld *et al.*⁴⁶ estudiaron la presencia de PRL y su receptor mediante inmunohistoquímica de glándulas salivales menores en pacientes con SS, encontrando mayor inmunorreactividad a PRL en las células epiteliales acinares de los enfermos respecto del grupo control, y demostrando también la síntesis de PRL en glándulas salivales menores. Identificaron una correlación positiva entre la presencia de proteínas tipo PRL en células epiteliales acinares, así como manifestaciones clínicas extraglandulares (incluyendo anticuerpos anti-Ro y anti-La).

Johnson *et al.*⁴⁷ han propuesto SS como un modelo ideal para estudiar el eje neuroinmunoendocrino, pues la mayoría de los pacientes no es tratada con fármacos inmunosupresores en forma crónica. Por ello, se ha sugerido que esos individuos presentan una deficiencia central en los tres ejes neuroendocrinos: adrenal, gonadal y tiroideo.⁴⁷

Pénfigo vulgar

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmunitaria ampollar, mucocutánea, potencialmente fatal, caracterizada por autoanticuerpos contra las proteínas de los desmosomas (desmogleína 3 y 1). Khandpur y Reddy⁴⁸ informaron de una fuerte asociación entre la severidad de PV y la prolactina sérica en una mujer de 21 años de edad con hiperprolactinemia idiopática y pénfigo mucocutáneo extenso. La paciente fue tratada con bromocriptina, lo cual produjo una mejoría de las lesiones cutáneas y mucosas. Sin embargo, al presentar una recaída al suspender el tratamiento, fue tratada nuevamente con bromocriptina y prednisolona, intervención que mejoró el cuadro y después se mantuvo el agonista dopaminérgico como terapia de mantenimiento.

Fallahzadeh *et al.*⁴⁹ hicieron un estudio con 24 pacientes diagnosticados con PV (8 hombres y 16 mujeres) y demostraron que el nivel promedio de PRL sérica fue significativamente mayor que en el grupo control. De la población en estudio, 25% presentaba hiperprolactinemia. Por último, hallaron una asociación positiva entre los niveles de prolactina sérica y la superficie corporal afectada.⁴⁹

La relación PRL-piel

Aunque hay evidencias que apuntan a una relación PRL-piel, hacen falta estudios ulteriores sobre el eje neuroendocrinológico-cutáneo para definir el papel biológico de esta hormona en la piel.

Aún no se han descrito con precisión otras acciones de PRL, como su función en las glándulas sudoríparas

humanas, de allí que se cuestione su participación en la hiperhidrosis.

Sin embargo, la unidad pilosebácea revela otras posibles conexiones entre la piel y la hormona. Por ejemplo, la hiperprolactinemia se asocia con una pérdida de pelo similar a alopecia androgénica y el hirsutismo en mujeres. Esto sugiere que PRL evoca diferentes respuestas según la topografía de las poblaciones de unidades pilosebáceas, aunque se ha postulado que este efecto es consecuencia de la acción de los andrógenos periféricos.³⁰

En conclusión, a partir de la revisión de la literatura, es indiscutible que existe una relación entre piel y prolactina, pero aún se requieren más estudios para establecer si las observaciones son meramente coincidentes o tienen que ver con la patogenia. Así mismo, es necesario evaluar la administración de antagonistas de prolactina en dermatosis inflamatorias y autoinmunitarias.

REFERENCIAS

- Shelly S, Boaz M, Orbach H. "Prolactin and autoimmunity". *Autoimmun Rev* 2012; 11(6-7): A465-A470.
- Chikanza IC. "Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations". *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 119-130.
- Rivero A, García-Calvo A. "Biochemical diagnosis of monomeric hyperprolactinemia". *An Sist Sanit Navar* 2011; 34: 145-152.
- Peeva E, Zouali M. "Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes". *Immunol Lett* 2005; 101: 123-143.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. "Prolactin: structure, function, and regulation of secretion". *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-1631.
- Berinder K, Akre O, Granath F, Hulting AL. "Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study". *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 209-215.
- Reuwer AQ, van Eijk M, Houttugin-Bloemendaal FM, van der Loos CM, Claessen N, Teeling P, et al. "The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis?". *J Endocrinol* 2011; 208: 107-117.
- Moreno J, Varas A, Vicente A, Zapata AG. "Role of prolactin in the recovered T-cell development of early partially decapitated chicken embryo". *Dev Immunol* 1998; 5: 183-195.
- Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. "Prolactin and autoimmunity". *Autoimmun Rev* 2002; 1: 360-364.
- Saha S, González J, Rosenfeld G, Keiser H, Peeva E. "Prolactin alters the mechanisms of B cell tolerance induction". *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1743-1752.
- Matera L, Mori M, Galetto A. "Effect of prolactin on the antigen presenting function of monocyte-derived dendritic cells". *Lupus* 2001; 10: 728-734.
- Krause I, Blumenfeld Z, Malchinsky M, Cohen S, Blank M, Eldor A, et al. "Anti-endothelial cell antibodies in the sera of hyperprolactinemic women". *Lupus* 1998; 7: 377-382.
- Jara LJ, Lavalle C, Fraga A, Gómez-Sánchez C, Silveira LH, Martínez-Osuna P, et al. "Prolactin, immunoregulation and autoimmune diseases". *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20: 273-284.
- Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. "Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia". *J Reprod Med* 1999; 44: 1075-1084.
- Hoffman AR, Melmed S, Schlechte J. "Patient guide to hyperprolactinemia diagnosis and treatment". *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 35A-36A.
- Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM, Alcalá M, Álvarez-Nemegyei J. "Prolactin in human systemic lupus erythematosus". *Lupus* 2001; 10: 748-756.
- Rovenský J, Juránková E, Rauová L, et al. "Relationship between endocrine, immune, and clinical variables in patients with systemic lupus erythematosus". *J Rheumatol* 1997; 24: 2330-2334.
- 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* 1997; 21: 843-850.
- Reuman PD. "First reported pediatric case of systemic lupus erythematosus associated with prolactinoma". *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3616-3618.
- Pacilio M, Migliaresi S, Meli R, Ambrosone L, Bigliardo B, Di Carlo R. "Elevated bioactive prolactin levels in systemic lupus erythematosus—association with disease activity". *J Rheumatol* 2001; 28: 2216-2221.
- Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. "Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity". *Lupus* 2001; 10: 554-561.
- Leaños-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chávez-Rueda KA, Blanco-Favela F. "Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity". *J Rheumatol* 2001; 28: 1546-1553.
- Rezaieyazdi Z, Hesamifard A. "Correlation between serum prolactin levels and lupus activity". *Rheumatol Int* 2006; 26: 1036-1039.
- McMurray RW, May W. "Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis". *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2100-2110.
- Chuang E, Molitch ME. "Prolactin and autoimmune diseases in humans". *Acta Biomed* 2007; 78 (Suppl 1): 255-261.
- Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, da Costa Oliveira M. "Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies". *Arch Med Res* 2005; 36: 54-58.
- Walker SE. "Bromocriptine treatment of systemic lupus erythematosus". *Lupus* 2001; 10: 762-768.
- Vera-Lastra O, Mendez C, Jara LJ, Cisneros M, Medina G, Ariza R, Espinoza LR. "Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment". *J Rheumatol* 2003; 30(10): 2140-2146.
- Hrycek A, Pochopień-Kenig G, Szciska J. "Selected acute phase proteins and interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients treated with low doses of quinagolide". *Autoimmunity* 2007; 40: 217-222.
- Walker SE. "Impaired hypothalamic function, prolactinomas, and autoimmune diseases". *J Rheumatol* 2006; 33: 1036-1037.
- Rezaieyazdi Z, Hesamifard A. "Correlation between serum prolactin levels and lupus activity". *Rheumatol Int* 2006; 45: 97-101.
- Saha S, Tieng A, Pepeljugoski KP, Zandam-Goddard G, Peeva E. "Prolactin, systemic lupus erythematosus and autoractive B cells: lessons learnt from murine models". *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40(1): 8-15.
- Czuwara-Ladykowska J, Sicinska J, Olszewska M, Uhrynowska-Tyszkiewicz I, Rudnicka L. "Prolactin synthesis by lymphocytes from patients with systemic sclerosis". *Biomed Pharmacother* 2006; 60(4): 152-155.
- Mirone L, Barini A. "Androgen and prolactin (Prl) levels in systemic sclerosis (SSc): relationship to disease severity". *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 257-262.
- Vera-Lastra O, Jara LJ, Medina G, Rojas JL, Velázquez F, Ariza R, Normandia A, Fuentes M. "Functional hyperprolactinemia and hypophyseal microadenoma in systemic sclerosis". *J Rheumatol* 2006; 33(6): 1108-1112.
- Shahin AA, Abdoh S, Abdelrazik M. "Prolactin and thyroid hormones in patients with systemic sclerosis: correlations with disease manifestations and activity". *J Rheumatol* 2002; 61: 703-709.
- Hilty C, Brühlmann P, Sprött H, Gay RE, Michel BA, Gay S, Neidhart MH. "Altered diurnal rhythm of prolactin in systemic sclerosis". *J Rheumatol* 2000; 27: 2160-2165.

37. Weber G, Neidhardt M, Frey H, Galle K, Geiger A. "Treatment of psoriasis with bromocriptin". *Arch Dermatol* 198; 271: 437-439.
38. Foitzik K, Langan EA, Paus R. "Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone". *J Invest Dermatol* 2009; 129(5): 1071-1087.
39. Sanchez RM, Umberto MP. "Psoriasis in association with prolactinoma: three cases". *Br J Dermatol* 2000; 143: 864-867.
40. Dilmé-Carreras E, Martín-Ezquerro G, Sánchez-Regaña M, Umberto-Millet P. "Serum prolactin levels in psoriasis and correlation with cutaneous disease activity". *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36(1):29-32.
41. El-Khateeb EA, Zuel-Fakkar NM, Eid SM, Abdul-Wahab SE. "Prolactin level is significantly elevated in lesional skin of patients with psoriasis". *Int J Dermatol* 2011; 50(6): 693-696.
42. Kanda N, Shibata S, Tada Y, Nashiro K, Tamaki K, Watanabe S. "Prolactin enhances basal and IL-17-induced CCL20 production by human keratinocytes". *Eur J Immunol* 2009; 39(4): 996-1006.
43. Haga HJ, Rygh T. "The prevalence of hyperprolactinemia in patients with primary Sjögren's syndrome". *J Rheumatol* 1999; 26: 1291-1295.
44. El Miedany YM, Ahmed I, Moustafa H, El Baddini M. "Hyperprolactinemia in Sjögren's syndrome: a patient subset or a disease manifestation?" *Joint Bone Spine* 2004; 71: 203-208.
45. Steinfeld S, Rommes S, François C. "Big prolactin 60 kDa is overexpressed in salivary glandular epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome". *Lab Invest* 2000; 80: 239-247.
46. Johnson EO, Moutsopoulos HM. "Neuroendocrine manifestations in Sjögren's syndrome. Relation to the neurobiology of stress". *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 797-808.
47. Khandpur S, Reddy BS. "An unusual association of pemphigus vulgaris with hyperprolactinemia". *Int J Dermatol* 2002; 41: 696-699.
48. Fallahzadeh MK, Lashkarizadeh H, Kamali-Sarvestani E, Namazi MR. "Elevation of serum prolactin levels in patients with pemphigus vulgaris: a novel finding with practical implications". *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(6): 1071-1072.
49. Schmidt JB. "Hormonal basis of male and female androgenic alopecia: clinical relevance". *Skin Pharmacol* 1994; 7: 61-66.
50. Friesen HG. "The discovery of human prolactin: a very personal account". *Clin Invest Med* 1995; 18(1): 66-72.

Congresos y eventos nacionales 2013

XXVII Congreso Nacional de Investigación en Medicina

Monterrey, Nuevo León

10 al 12 de octubre

Foro de Residentes

19 de octubre

X Congreso Bial de Dermatología

Lugar por definir. México

Nov 13-16 2013

Congresos internacionales 2013

International Investigative Dermatology

Edinburgh, Escocia (Reino Unido)

8 al 11 de mayo

XVIII Curso Internacional de Dermatoscopía.

Cento Médico Siglo XXI, Ciudad de México

22 al 24 de mayo

Congreso Internacional de Dermatología Cosmética Láser y Pelo

Hotel Royal Pedregal, Ciudad de México

5 al 8 de junio

8th World Congress of Melanoma

Hamburg, Alemania

18 al 20 de julio

3rd Munich International Summer Academy of Practical Dermatology

Munich, Alemania

21 al 26 de julio

12vo Congreso Mundial de Dermatología Pediátrica

Madrid, España

25 al 27 de septiembre

22vo Congreso EADV

Istanbul, Turquía

3 al 6 de octubre

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en *DCMQ* y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2014** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México DF, Tel. 5659-9416, Tel/Fax 5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Prolactina y autoinmunidad en piel

1. **Respecto de la fisiología de prolactina:**
 - a) la macroprolactina corresponde a 1% de la prolactina total circulante.
 - b) la prolactina se sintetizada únicamente en la glándula hipófisis.
 - c) se secreta en un ritmo circadiano, alcanzando un pico hacia las 6:00 a.m.
 - d) la estimulación de la pared torácica y el estrés inhiben su secreción.
 - e) los antiinflamatorios no esteroideos estimulan su secreción.
2. **Las citocinas estimulantes de la secreción de prolactina son:**
 - a) interferon gamma, endotelina 3, interleucina 12.
 - b) interleucina 1, interleucina 6, endotelina 3.
 - c) interleucina 1, Interleucina 2, interleucina 6.
 - d) interferon gamma, interleucina 2, interleucina 6.
 - e) endotelina 3, interleucina 1, interleucina 4.
3. **La hiperprolactinemia se presenta en:**
 - a) lactancia, síndrome de Sweet, enfermedades autoinmunes.
 - b) granuloma anular generalizado, prolactinoma, enfermedad de Cushing, lactancia.
 - c) enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo, prolactinoma, embarazo.
 - d) hipotiroidismo, es secundaria a medicamentos, aldosteronismo.
 - e) es secundaria a medicamentos, lactancia, síndrome de Sweet.
4. **En lupus eritematoso sistémico, los niveles de prolactina:**
 - a) aumentan con el uso de bromocriptina.
 - b) son altos en más del 80% de pacientes de ambos géneros.
 - c) son bajos y se relacionan con la actividad y el compromiso sistémico.
 - d) son normales y no tienen relación con la detección de autoanticuerpos.
 - e) son altos y se asocian con la detección de autoanticuerpos.
5. **Hiperprolactinemia en la esclerosis sistémica se ha asociado con:**
 - a) tono dopaminérgico central aumentado, linfocitos anormales, fármacos.
 - b) citocinas que estimulan su secreción, como IFN γ y endotelina 3, IL6.
 - c) aumento en la producción de macroprolactina por fármacos.
 - d) citocinas inhibitorias que cruzan la barrera hematoencefálica.
 - e) tono dopaminérgico central disminuido, linfocitosis, fármacos.
6. **En la fisiopatogenia de psoriasis, la prolactina:**
 - a) es bloqueada por los esteroides intralesionales.
 - b) es bloqueada por el uso de bromocriptina tópica.
 - c) bloquea la infiltración en piel por Th17 vía CCL20.
 - d) promueve la infiltración en piel por Th17 vía CCL20.
 - e) favorece la secreción de citocinas IFN γ y endotelina 3.
7. **En el síndrome de Sjögren:**
 - a) se ha reportado hiperprolactinemia en más del 60% de los pacientes.
 - b) el tratamiento con inmunosupresores disminuye el nivel de prolactina.
 - c) hay mayor inmunoreactividad a prolactina en células epiteliales acinares.
 - d) se observa una correlación entre el nivel de prolactina sérica y autoanticuerpos positivos.
 - e) la prolactina favorece la infiltración acinar de linfocitos y células plasmáticas.
8. **La hiperprolactinemia en mujeres está asociada con:**
 - a) anhidrosis.
 - b) fibromas péndulos.
 - c) politelia y polimastia.
 - d) síndrome de anágeno débil.
 - e) alopecia con patrón androgénico.