

## Prolactina e Macroprolactina no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)<sup>(\*)</sup>

### *Prolactin and Macroprolactin in Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*

Fabiane Tiskievicz<sup>(1)</sup>, Elaine Sangalli Mallmann<sup>(2)</sup>, Ricardo Machado Xavier<sup>(3)</sup>, João Carlos Tavares Brenol<sup>(4)</sup>

#### RESUMO

Existem fortes evidências sobre a influência dos hormônios sexuais na imunidade e na apresentação de doenças auto-imunes, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico (LES). As alterações havidas nesses hormônios durante a gestação podem ser responsáveis pelas mudanças observadas na apresentação do LES nesse período. A prolactina, um hormônio hipofisário que tem seus níveis elevados durante a gestação e o puerpério, assim como a sua forma de mais alto peso molecular, a macroprolactina, têm sido associadas a alterações na apresentação do LES. Ainda se desconhece, entretanto, muitos detalhes desse processo, sendo necessários outros estudos para que se possa compreender qual a influência das alterações hormonais havidas nas gestações com LES e sua relação com a apresentação da doença.

**Palavras-chave:** lúpus eritematoso sistêmico, prolactina, macroprolactina, gestação.

#### ABSTRACT

*There is strong evidence on influence of sexual hormones in the immunity and development of autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE), in which particularly the abnormalities observed during pregnancy could play a critical role on SLE manifestations during this period. Prolactin, a pituitary hormone with increased serum levels during pregnancy and puerperium, as well as its high molecular weight isoform, the macroprolactin, has been shown to be elevated in SLE, with correlation to disease activity. However, much about the mechanisms of this association is still unknown and more studies are necessary to further understand of the influence of hormonal alterations in SLE presentation and flare-up.*

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, prolactin, macroprolactin, pregnancy.

#### INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória auto-imune com comprometimento de múltiplos órgãos, sendo secundária a alterações no funcionamento de células B, células T e formação de vários auto-anticorpos. Apresenta uma incidência preferencial no sexo feminino (relação 9:1), especialmente no período de vida reprodutiva. A razão dessa maior incidência ainda não está esclarecida, entretanto, ela sugere que fatores relacionados ao sexo, especialmente fatores genéticos e endocrinológicos devem estar envolvidos em sua gênese.

Desde 1944, ocasião em que Rose e Pillsbury<sup>(1)</sup> publicaram um artigo no qual descreviam manifestações da

doença coincidentes com a ciclicidade menstrual, tem se observado um crescente interesse pelo efeito imunorrepressor dos hormônios sexuais.

Tradicionalmente, o estradiol tem sido associado às manifestações do LES. Alguns autores relacionam as manifestações do LES ao uso de anticoncepcionais hormonais<sup>(2)</sup>, administração de estrogênio<sup>(3)</sup> e regimes de indução da ovulação<sup>(4,5)</sup>.

Além desses aspectos relacionados ao estradiol, na última década tem se observado um crescente interesse do efeito imunomodulador da prolactina. Existem algumas evidências de que um aumento leve a moderado da prolactinemia possa estar envolvido na gênese e atividade clínica do LES<sup>(6)</sup>.

\* Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA-UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil. Recebido em 18/03/2005. Aprovado, após revisão, em 26/05/2005.

1. Médica ginecologista e obstetra, aluna de mestrado do Programa de Pós Graduação em Clínica Médica da UFRGS.
2. Doutora em Clínica Médica. Professora titular em ginecologia da Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil.
3. Doutor em Imunologia. Professor adjunto, UFRGS. Chefe do Serviço de Patologia Clínica do HCPA-UFRGS.
4. Doutor em Clínica Médica. Professor adjunto, UFRGS. Chefe do Serviço de Reumatologia do HCPA-UFRGS.

Endereço para correspondência: Fabiane Tiskievicz. R. Ramiro Barcelos, 2.350, CEP 90035-003. Porto Alegre, RS, Brasil. Tel. (51) 2101-8340; e-mail: fabitisk@brturbo.com.br

A prolactina é um hormônio que exerce múltiplas ações, especificamente em relação aos linfócitos T, promovendo sua proliferação e protegendo contra a apoptose, aumentando o tempo de sobrevivência da célula<sup>(7,8)</sup>. Além disso, existem evidências de sua ação estimulante sobre outras células, como os linfócitos B, as células NK, macrófagos, neutrófilos e células hematopoiéticas CD34+<sup>(9)</sup>.

Os receptores para prolactina pertencem à superfamília de receptores hematopietina/citosina, sugerindo que a prolactina tenha funções similares às das citosinas, interferindo na resposta inflamatória e no desenvolvimento de várias doenças auto-imunes, entre elas o LES<sup>(10,11)</sup>.

Alguns autores têm observado que os índices de prolactina sérica nos pacientes com LES são maiores do que nos controles. Hiperprolactinemia está presente em 13% a 31% dos pacientes com LES, chegando a 69% se levados em conta apenas os com doença ativa<sup>(11,13)</sup>, enquanto a prevalência de hiperprolactinemia na população em geral é de 1% a 3%<sup>(14)</sup>. A metanálise de McMurray e May<sup>(10)</sup> concluiu que a concentração sérica de prolactina é significativamente maior em mulheres portadoras de LES, quando comparado com controles saudáveis. Neste estudo, hiperprolactinemia foi detectada em 21% das pacientes com LES e em apenas 3% das pacientes híginas. Apesar dessas evidências, até o presente momento não foi possível detectar qualquer disfunção envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise, no que se refere à produção de prolactina, em pacientes portadores de doenças auto-imunes<sup>(15)</sup>.

Estudos em modelos animais de LES têm demonstrado uma correlação positiva entre níveis séricos de prolactina, atividade da doença e sobrevida. A administração de prolactina determina hiperprolactinemia leve a moderada e induz o aparecimento de alterações clínicas semelhantes ao LES em ratos geneticamente suscetíveis. Nesse modelo experimental, a hiperprolactinemia cronicamente induzida causa diminuição da sobrevida, com aumento das imunoglobulinas e auto-anticorpos, acelerando a glomerulonefrite decorrente de imunocomplexos<sup>(16)</sup>. Peeva *et al.*, em 2004, constataram que especificamente os linfócitos B eram suscetíveis aos efeitos imunoestimulantes da prolactina<sup>(17)</sup>. O tratamento desses animais com bromocriptina (um agonista dopaminérgico que inibe a produção de prolactina) diminuiu a prolactina, retarda o aparecimento de anti DNA de dupla hélice e prolonga a sobrevida<sup>(17)</sup>.

Em publicação recente envolvendo mulheres, foi observado que a terapia imunossupressora convencional para o tratamento de LES é acompanhada pela diminuição na concentração sérica de prolactina, com uma correlação direta com a diminuição da atividade da doença<sup>(13)</sup>.

A prolactina humana é um hormônio heterogêneo (com relação ao tamanho molecular), sendo a forma monomérica de 23 KDa predominante tanto em indivíduos normais como em pacientes com hiperprolactinemia sintomática. As outras formas circulantes são os dímeros de 50 KDa (*big-prolactin*) e as formas de alto peso molecular, com 150 e 170 KDa (*big-big prolactin* ou macroprolactina). A estrutura da macroprolactina é, na maioria dos casos, relacionada à presença de imunoglobulinas circulantes que se ligam à prolactina com graus de afinidade variável, que alteram suas propriedades funcionais, diminuindo sua bioatividade e aumentando sua meia vida em circulação. Entretanto, a patogênese desse complexo imunoglobulina-prolactina permanece desconhecida. Alguns autores identificaram anticorpos anti-prolactina em pacientes com hiperprolactinemia idiopática, onde a macroprolactina era a forma molecular predominante<sup>(18,19)</sup>.

A presença de anticorpos anti-PRL também tem sido observada em pacientes com LES<sup>(20,21)</sup>. Em um estudo recente, altas concentrações de macroprolactina foram identificadas entre pacientes com maior grau de atividade da doença<sup>(12)</sup>.

## ALTERAÇÕES HORMONAIS E IMUNOLÓGICAS NA GESTAÇÃO

A gestação é associada a mudanças na apresentação de certas doenças auto-imunes, entre elas a artrite reumatóide e o LES. Existem fortes evidências da influência dos hormônios sexuais na imunidade e apresentação de doenças auto-imunes. Na gestação, a mudança no padrão desses hormônios é mais marcada do que em qualquer outra fase da vida reprodutiva, podendo as alterações hormonais verificadas serem responsáveis por mudanças na apresentação do LES observadas nesse período<sup>(23)</sup>.

A alteração no nível de moléculas imunomoduladoras, como as citosinas, produz um efeito determinante na susceptibilidade e manifestação de doenças auto-imunes. Pacientes com LES têm um aumento na produção de citosinas tipo Th2 e, em particular, um aumento na relação IL-10/IFN $\gamma$ , quando comparados com controles<sup>(22)</sup>.

Um terço das gestantes com LES tem a primeira manifestação da doença durante a gestação e, naquelas com diagnóstico prévio, algumas manifestações clínicas podem ser intensificadas durante a gravidez. Essas manifestações parecem ser causadas por mudanças observadas na produção de hormônios como cortisol, progesterona, estradiol e prolactina, durante a gestação, com influência no balanço entre citosinas Th1 e Th2<sup>(24-26)</sup>.

Um aumento na produção de citosinas tipo Th-2 tem sido observado na interface materno-fetal<sup>(27)</sup> e no líquido amniótico no terceiro trimestre<sup>(28)</sup>. Como anteriormente comentado, a prolactina, um hormônio hipofisário que tem seus níveis elevados durante a gestação e o puerpério, tem sido associada com alterações na apresentação de doenças auto-imunes, como o LES<sup>(31)</sup>.

Em um estudo comparando gestantes com LES com gestantes hípidas, demonstrou-se que as pacientes com LES apresentavam níveis de prolactina mais elevados em relação aos controles, sendo que as pacientes com doença ativa obtiveram os níveis mais altos. Os níveis de testosterona eram mais baixos nestas pacientes quando comparadas com os controles, entre 10 e 30 semanas de idade gestacional<sup>(29)</sup>.

Um estudo de caso-controle populacional, realizado em 2002<sup>(30)</sup>, constatou que a amamentação estava associada com a diminuição do risco de desenvolver lúpus, com uma relação estatisticamente significativa em relação ao número de crianças amamentadas e o tempo de amamentação. Não houve correlação com o número de gestações ou nascidos vivos.

Já em um ensaio clínico randomizado no qual se comparou a administração de bromocriptina ou placebo por 14 dias, em mulheres com LES no puerpério imediato, as

pacientes tratadas apresentaram menor incidência da ativação da doença após acompanhamento por um ano, com conseqüente redução no uso de imunossupressores<sup>(29)</sup>.

Quanto à macroprolactina, a presença de anticorpos anti-PRL também tem sido observada em pacientes com LES<sup>(20,21)</sup>, existindo um relato de caso sobre a predominância da macroprolactina sobre a prolactina monomérica em uma gestante com LES, a qual apresentava hiperprolactinemia idiopática, sem sintomas clínicos de hiperprolactinemia<sup>(21)</sup>. Não há estudos avaliando de forma sistemática a presença de macroprolactina em pacientes lúpicas durante a gestação e amamentação, incluindo correlações com atividade de doença.

Em conclusão, existem evidências abundantes na literatura de que a prolactina desempenha um papel significativo na imunopatogênese do LES, estando relacionada com atividade da doença. Entretanto, ainda se desconhece muitos detalhes desse processo, em especial do papel de formas multiméricas de alto peso molecular (macroprolactina) e formas associadas com anticorpos. Mais estudos ainda são necessários para que se possa entender a relevância das alterações hormonais encontradas em gestantes com LES e qual suas implicações na patogênese e manifestações dessa doença.

## REFERÊNCIAS

- Rose E, Pillsbury DM: Lupus erythematosus (erothermatodes) and ovarian function: observations on a possible relationship and report of six cases. *Ann Intern Med* 21: 1022, 1944.
- Buyon JP: Oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne* 147: 259-64, 1996.
- Barrett C, Neylon N, Snaith ML: Oestrogen-induced systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 25: 300-1, 1986.
- Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E: Systemic lupus erythematosus induced by ovulation induction treatment. *Arthritis Rheum* 37: 1614-7, 1994.
- Casoli P, Tumiatì B, La Sala G: Fatal exacerbation of SLE after induction of ovulation. *J Rheumatol* 24: 1639-40, 1997.
- Jara LJ, Vera-Lastra O, Misauda JM, Alcola M, Alseter-Nemeglyi J: Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 10: 748-56, 2001.
- Buckley AR: Prolactin, a lymphocyte growth and survival factor. *Lupus* 10: 684-90, 2001.
- La Voie HA, Witorsch RJ: Investigation of intracellular signals mediating the anti-apoptotic action of prolactin in Nb2 lymphoma cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 209: 257-69, 1995.
- Matera L, Mori M, Geuna M: Prolactin in autoimmunity and anti-tumor defense. *J Neuroimmunol* 109: 47-55, 2001.
- McMurray RW, May W: Sex hormones and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 48: 2100-10, 2003.
- Pacilio M, Migliarese S, Meli R, Ambrosone L, Brunella B, Di Carlo R: Elevated bioactive Prolactin levels in Systemic Lupus Erythematosus – Association with disease activity. *J Rheumatol* 28: 2216-21, 2001.
- Garcia M, Colombani-Vidal ME, Zylbersztein CC, et al: Analysis of molecular heterogeneity of prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13: 575-83, 2004.
- Walker SE, Jacobson JD: Roles of prolactin and Gonadotropin-Releasing Hormone in rheumatic disease. *Rheum Clin Dis N Am* 26: 713-35, 2000.
- Batrinis ML, Panitsa-Fafila C, Tsiganou E, Liapi C: Incidence and characteristics of microprolactinomas (3-5 mm) in 4199 women assayed for prolactin. *Horm Metab Res* 8: 384-91, 1992.
- Koller MD, Templ E, Riedl M, et al: Pituitary function in patients with newly diagnosed untreated systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 63: 1677-80, 2004.
- Elbom KB, Keisler D, McMurray RW: Differential effects of estrogen and prolactin on autoimmune disease in the NZB/NZW F1 mouse model of Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 7: 420-7, 1998.
- Peeva E, Venkatesh J, Michael D, Diamond B: Prolactin as a modulator of B cell function: implications for SLE. *Biomed Pharmacother* 58: 310-9, 2004.
- Hattori N: Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 92: 171-7, 2003.

19. Hattori N, Ikekubo K, Nakaya Y, Kitagawa K, Inagaki C: Immunoglobulin G Subclasses and prolactin (PRL) Isoforms in Macroprolactinemia Due to Anti-PRL Autoantibodies. *J Clin Endocr Metabol* 90: 3336-44, 2005.
20. Blanco-Favela F, Chaves-Rueda K, Leanos-Miranda A: Analysis of antiprolactin autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 10: 757-61, 2001.
21. Leanos-Mirana A, Pascoe-Lira D, Chavez-Rueda KA, Blanco-Favela F: Antiprolactin Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol* 28: 1546-53, 2001.
22. Houssiau FA, Lefebvre C, Van Der Berghe M, Lambert M, Devogelaer JP: Serum Interleukin-10 titers in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 4: 393-5, 1995.
23. Østensen M: Sex Hormones and Pregnancy in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 876:131-43, 1999.
24. Elenkov IJ, Hoffman J, Wilder RL: Does differential neuroendocrine control of cytokine production control the expression of autoimmune diseases in pregnancy and postpartum period? *Mol Med Today* 9: 379-83, 1997.
25. Doria A, Ghiardello A, Iaccharino L, et al: Pregnancy, Cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 51: 989-95, 2004.
26. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al: Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 13: 635-8, 2004.
27. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipats S, Wegmann TG: Synthesis of T helper-2 type cytokines at maternal-fetal interface. *J Immunol* 151: 4562-73, 1993.
28. Greig PC, Herbert WN, Robinett BL, Teot LA: Amniotic fluid interleukin-10 concentrations increase through pregnancy and are elevated in patients with preterm labor associated with intrauterine infection. *J Obstet Gynecol* 173: 1223-7, 1995.
29. Jara-Quezada L, Graef A, Lavalle C. Prolactin and Gonadal Hormones During Pregnancy in LES. *J Rheumatol* 18: 349-53, 1991.
30. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS: Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: result of a population based, case-control study. *Arthritis Rheum* 46: 1830-9, 2002.
31. Yu L, Li Y: Prolactin Modulation of Immune and Inflammatory Response. *Recent Prog Horm Research* 57: 435-54, 2002.