Correlation between systemic lupus erythematosus activity and plasma levels of monomeric prolactin and macroprolactin

Toffoli Ribeiro C, Louzada Júnior P, de Sá MF.

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2016;16(1):21-7.

RIASSUNTO

The correlation of prolactin (PRL) levels with SLE activity is a controversial issue, which could be explained by the presence of macroprolactin (MPRL), a high molecular weight form of PRL with a lower in vivo biological activity.
Objectives: we aimed to evaluate the prevalence of hyperprolactinemia, prl and mprl levels in sle patients, and to correlate these levels with disease activity as measured by the sle disease activity index (sledai).
Material and methods: we conducted a case-control, cross-sectional study with 73 sle patients (L group), sixty-two of which were evaluated before and after treatment, and correlated the results with serum PRL and MPRL levels. These results were compared to those of 29 healthy women with ovulatory cycles (C group) and 34 women in the third trimester of pregnancy (G group).
Results: Mean PRL levels were: 8,8 ng/ml on C group; 12,0 ng/ml on L group ($p = 0.02$) and 158,5 ng/ml on G group. Hyperprolactinemia was present in 19.4% of SLE patients, but was not found on C group. The MPRL form was predominant among 20.5% of SLE patients, in none of the C group and in only 5.8% of pregnant women. There was a strong correlation between the PRL levels and SLE activity, regardless of the hormone's molecular form. SLE treatment was able to reduce levels of all forms of PRL. The predominance of MPRL, however, did not change after treatment.
Conclusions: Despite its lower biological activity, MPRL levels correlated with LES activity as much as free prolactin.

COMMENTO

Questo è uno studio trasversale condotto sui 73 pazienti affetti da LES (62 di essi i sono stati valutati prima e dopo il trattamento) correlando i livelli di PRL e quelli della macroprolattinemia. I risultati sono stati confrontati con quelli di 29 donne sane con cicli ovulatori e 34 donne nel terzo trimestre di gravidanza. Gli autori hanno osservato che l'iperprolattinemia era presente nel 19,4% dei pazienti con LES, ma non è stato trovato sul gruppo C (cicli ovulatori normali). La forma MPRL era predominante tra il 20,5% dei pazienti con LES, in nessuno dei controlli. E nel 5,8% delle donne in gravidanza. E' stata inoltre osservata una significativa correlazione tra i livelli di PRL e l'attività del LES indipendentemente dalla forma molecolare dell'ormone. La terapia del LES è stata in grado di ridurre i livelli di PRL, ma non di MPRL suggerendo che nonostante la sua attività biologica più bassa livelli MPRL sono altamente correlati con l'attività LES a differenza della PRL normale.
Molti studi su modelli animali hanno dimostrato una chiara evidenza di coinvolgimento della PRL nell'autoimmunità. L'aumento dei livelli di PRL è stato descritto durante il rigetto del trapianto acuto. Questo aumento svolge un ruolo nello sviluppo di una risposta cellulare Th1 efficiente, poiché il rigetto è impedito dalla riduzione del livello di PRL indotti dalla bromocriptina. Inoltre, l'encefalomielite allergica sperimentale (EAE), è uno dei migliori modelli di studio di malattie autoimmuni, ed è caratterizzato da autoantigeni neuro specifici Th 1. I livelli di PRL sono stati trovati elevati prima dell'inizio e durante la malattia, mentre il trattamento con la bromocriptina induce riduzione dei livelli di PRL e miglioramento dei segni neurologici di EAE (Esquefino et al., 2006). Alti livelli di PRL sono state dimostrato nei ratti lupus NZB/NZQF1 correlati alla gravità della malattia e il trattamento con bromocriptina migliora le caratteristiche della malattia e ritarda la

morte legata al lupus. Infatti, in questo modello murino di LES, la bromocriptina ha dimostrato di sopprimere i livelli di immunoglobuline, autoanticorpi e glomerulonefrite da immunocomplessi legati al conseguente miglioramento della sopravvivenza .Il rapporto tra PRL e malattie autoimmuni potrebbe anche essere spiegato tenendo conto che il gene della PRL umana si trova, come precedentemente descritto in questo capitolo, sul braccio corto del cromosoma 6 strettamente alla regione HLA. È ben noto che alcuni antigeni del complesso HLA sono correlati alla frequenza maggiore di molte malattie autoimmuni (Matera & Rapaport, 2002). L'iperprolattinemia è stata spesso osservata in molte malattie non organo-specifiche autoimmuni come lupus eritematoso sistemico, RA, la sclerosi sistemica (sclerodermia) e la sindrome di Sjogren (De Bellis et al., 2005). Inoltre, è stato anche descritto in alcune malattie autoimmuni organo-specifiche come il diabete mellito (DM) di tipo 1, malattie Graves '(GD), tiroidite di Hashimoto (HT), morbo di Addison (AD), ipofisite linfocitica (LYH), la malattia celiaca (CD) e la sclerosi multipla (SM) (Chuang & Molitch, 2007) (Tabella 1). In alcune di queste malattie (RA, DM di tipo 1, HT, MS e CD) è presente la Th1 dominanza (γ IFN, IL-2, TNF α) , anche se i linfociti T con Th 2- profilo (IL-4. IL-5, IL-6, IL-10) sono anche attivato (Vera-Lastra et al., 2002). Infatti, è stato dimostrato che molti anticorpi organo-specifici, come gli anticorpi ICA, GAD Ab, tyroglobulin (TgAb) e tireoperossidasi (TPO Ab), anticorpi della corteccia surrenale (ACA), anticorpi 21-OH, anticorpi transglutaminasi (tTGab), sono considerati buoni indicatori rispettivamente del DM tipo 1, HT, AD, CD. D'altra parte in tutte queste malattie autoimmuni organo-specifiche solo i linfociti T con profilo Th1 giocano un ruolo patogenetico. Nelle fasi cliniche di queste malattie autoimmuni con alti titoli di anticorpi organo-specifici, i livelli di PRL elevati sono stati spesso osservati. Inoltre , la rilevazione di questi anticorpi, senza fase clinica della malattia organo-specifica autoimmune corrispondente è di frequente riscontro nei pazienti iperprolattinemici con altre malattie autoimmuni cliniche, come LES, RA, sindrome di Sjogren primaria e SSC (Kramer et al, 2005). D'altra parte, nei pazienti con iperprolattinemia di varie eziologie si è riscontrato un aumentato tasso di anticorpi, inclusi anticorpi anti tiroide, anti dsDNA , anti ro-SSA, anti cardiolipina e anticorpi anti-nucleari senza evidenza clinica di malattia autoimmune.

Bibliografia

Chuang E, Molitch ME. Prolactin and autoimmune diseases in humans. Acta Biomed. 2007;78 Suppl 1:255-61.

De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. Pituitary. 2005;8:25-30.

Esquifino AI, Cano P, Zapata A, Cardinali DP Experimental allergic encephalomyelitis in pituitary-grafted Lewis rats. J Neuroinflammation. 2006 23;3:20.

Kramer, C.K., Tourinho, T.F., de Castro, W.P., da Costa Oliveira, M. (2005). 'Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies'. Arch Med Res 36, 54-58

Matera, L., Rapaport, R.. 'Growth and lactogenic hormones'. Neuroimmune Biol 2002 2, 1-306

Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2002;1:360-4.

Annamaria De Bellis,
Divisione di Endocrinologia e Metabolismo,
Dipartimento di Scienze Cardiotooraciche e Respiratorie
Piazza Miraglia 1
80138 Napoli
e-mail: annamaria.debellis@unina2.it