

## LA HIPERPROLACTINEMIA ES UN HALLAZGO FRECUENTE EN INFECTADOS POR HIV PERO NO SE CORRELACIONA CON LA CARGA VIRAL

ANTONIO MONTERO\*<sup>1</sup>, ADRIA G. GIOVANNONI<sup>1</sup>, LUISA SEN\*\*<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Centenario, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario;

<sup>2</sup> Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires

**Resumen** Aunque algunos autores han comunicado hiperprolactinemia durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), las circunstancias que determinan el aumento de las concentraciones de prolactina (PRL) en sangre son poco conocidas. Con el objetivo de estudiar la relación entre PRL en suero y otras variables clínicas en infectados por el HIV se estudiaron 46 infectados y 17 controles seronegativos. Las concentraciones de PRL en suero fueron significativamente mayores en el grupo de infectados por el HIV ( $p = 0.022$ ; Prueba de la U de Mann-Whitney), y exhibieron algún grado de correlación con el título de IgG en suero ( $R_s = 0.42$ ;  $p = 0.05$ , Spearman-Rank). Por el contrario, los valores de PRL en suero no guardaron correlación alguna con la carga viral de ARN-HIV-1 plasmática ( $R_s = 0.039$ ;  $p = 0.841$ , Spearman-Rank). Estos datos confirman el frecuente hallazgo de hiperprolactinemia en el curso de la infección causada por el virus HIV con independencia de la tasa de replicación viral. Tomando en cuenta el cierto grado de correlación existente entre inmunoglobulinas y PRL en suero es posible hipotetizar que la concentración de PRL en sangre podría elevarse en respuesta a estímulos provenientes del sistema inmunológico, como activación inmune inespecífica o secundaria a infecciones severas.

**Abstract** *Hyperprolactinemia is frequently observed during HIV infection but does not correlate with viral burden.* Although many authors have reported the finding of hyperprolactinemia during the course of HIV infection, the circumstances determining the rise of prolactin (PRL) concentrations in serum are poorly understood. To analyze the relationships between serum PRL and other clinical variables in HIV-infected patients, 46 HIV-infected patients and 17 seronegative controls were studied. Serum PRL concentrations were significantly higher in the HIV-infected group ( $p = 0.022$ ). Furthermore, Serum PRL and serum IgG correlated positively ( $R_s = 0.42$ ;  $p = 0.05$ , Spearman-Rank). On the contrary, serum PRL concentrations did not correlate with the plasmic viral burden ( $R_s = 0.039$ ;  $p = 0.841$ ). Our data confirm that hyperprolactinemia is a frequent finding during the course of HIV infection, and that serum PRL are independent of viral replication kinetics. Considering that a positive correlation was found between serum PRL and immunoglobulins, it is possible that serum PRL might increase in response to non specific immunological activation, or even in response to immunological activation at the onset of infections.

**Key words:** prolactin, hyperprolactinemia, cytokines, AIDS, HIV infection

Existen datos escasos y contradictorios acerca del rol cumplido por la hormona prolactina (PRL) en el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El análisis de los resultados comunicados por un pequeño número de autores permite asumir que la aparición de hiperprolactinemia resulta frecuente du-

rante la infección por HIV, como lo documentan el 50% de las publicaciones que han analizado la cuestión<sup>1-4</sup>. Sin embargo, un número similar de autores han hallado niveles normales de prolactina en el suero de infectados por HIV, indicando que la hiper-prolactinemia no es un fenómeno constante durante la infección por HIV<sup>5-8</sup>.

### Material y métodos

#### *Población en estudio*

Todos los infectados por el HIV asistidos durante un período de dos meses se incluyeron en el presente estudio. Como controles se tomó un grupo de pacientes libres de infección por el HIV que no presentaban ninguna patología reconocida como causa de hiperprolactinemia, definiendo como tal a toda concentración de PRL en suero que exceda los 25 ng/ml. Los pacientes infectados por el HIV fueron estratificados de acuerdo

Recibido: 13-IX-1999

Aceptado: 2-VI-2000

\* Miembro de la Carrera del Investigador Científico, Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario, (CIUNR)

\*\* Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas)

**Dirección postal:** Dr. Antonio Montero, Dorrego 156, 2000 Rosario, Argentina

Fax: (54-0341) 4402768

e-mail: amontero@sede.unr.edu.ar

con la clasificación clínica del Centro para Control de Enfermedades de Atlanta (CDC), y se registraron los datos correspondientes a tratamiento antirretroviral y duración del mismo.

Un diagnóstico de embarazo, colagenopatía, endocrinopatía, tumor de hipófisis, falla renal o cirrosis hepática, o la administración regular de agentes dopaminérgicos o antidopaminérgicos, esteroides o contraceptivos orales fueron criterios de exclusión para estudios y controles.

#### Determinaciones de laboratorio

En las muestras de sangre obtenidas de los infectados por el HIV se cuantificaron las siguientes variables: subpoblaciones linfocitarias (CD3+, CD8+, CD4+, CD19+ y células NK), carga viral, PRL, inmunoglobulinas (Ig-) IgG, IgA e IgM. Las subpoblaciones linfocitarias se determinaron mediante citometría de flujo con triple marcación mediante anticuerpos monoclonales. La carga viral plasmática de ARN-HIV-1 en plasma se midió utilizando la técnica Quantiplex branched-DNA (Chiron, Emeryville, CA), calibrada para un umbral de detección de 500 copias de ARN por ml.

La concentración de PRL en suero fue medida mediante inmunoensayo enzimático por micropartículas (MEIA) utilizando un equipo Prolactin Reagent Pack (Abbott Labs, Chicago, Ill) en un autoanalizador Abbott IMX de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

La medición de las concentraciones de IgG, IgA e IgM en suero se realizó mediante una técnica de inmunoensayo turbidimétrico usando los respectivos equipos IgG, IgA o IgM System Multi-test (Merck Diagnostica, Darmstadt, Germany).

Consideraciones éticas: El presente estudio fue sometido a evaluación y aprobado por el comité de ética de la Universidad Nacional de Rosario.

#### Análisis estadístico

Los resultados correspondientes a pacientes y controles se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. El coeficiente de correlación de Spearman-Rank fue utilizado para analizar el grado de correlación entre dos variables cuantitativas medidas con error estadístico.

## Resultados

Se incluyeron 46 pacientes infectados por el HIV (33 hombres y 13 mujeres; 71.74% vs 28.26%) y 17 controles seronegativos (12 hombres y 5 mujeres; 70.59% vs 29.41%). De acuerdo con los criterios del CDC para la definición de caso clínico de SIDA, 15 infectados pertenecían al estadio III y 31 al estadio IV. La distribución por edad resultó similar en infectados y controles (promedio  $\pm$  desvío estándar: 35.10  $\pm$  16.14 años vs 31.60  $\pm$  7.09 años respectivamente).

Las concentraciones de PRL en suero fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes infectados por el HIV al compararlas con los valores hallados en los controles seronegativos ( $p = 0.022$ ; Prueba de la U de Mann-Whitney). La Fig. 1 muestra los niveles de PRL en suero correspondientes a ambos grupos. Se detectó hiperprolactinemia en 10 de los 46 infectados por el HIV (21.74%), pero en ninguno de los 17 controles seronegativos ( $p = 0.032$ ; prueba de significación

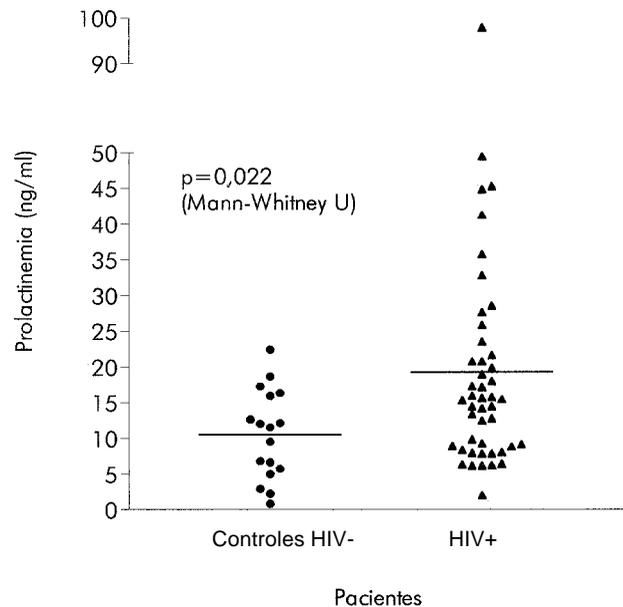


Figura 1

TABLA 1.- Coeficientes de correlación entre prolactinemia y otras variables inmunológicas

| Pares de variables            | n  | Spearman R | p    |
|-------------------------------|----|------------|------|
| Prolactinemia y células CD3+  | 35 | - 0.057    | ns   |
| Prolactinemia y células CD4+  | 46 | 0.033      | ns   |
| Prolactinemia y células CD8+  | 35 | - 0.113    | ns   |
| Prolactinemia y células CD19+ | 35 | - 0.115    | ns   |
| Prolactinemia y células NK    | 35 | 0.010      | ns   |
| Prolactinemia y carga viral   | 28 | 0.039      | ns   |
| Prolactinemia e IgG en suero  | 21 | 0.420      | 0.05 |
| Prolactinemia e IgM en suero  | 21 | 0.073      | ns   |
| Prolactinemia e IgA en suero  | 21 | - 0.105    | ns   |

ns: no significativo

exacta de Fisher). Al analizar el grupo de infectados por el HIV, 4 de los 10 pacientes que presentaron hiperprolactinemia y 19 de los 36 pacientes que exhibieron concentraciones normales de PRL en suero se hallaban bajo tratamiento antirretroviral. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ( $p = 0.48$ ; prueba de significación exacta de Fisher).

Las concentraciones de PRL en el suero de los 21 infectados que se hallaban bajo tratamiento antirretroviral no mostraron diferencias estadísticamente significativas al compararlas con los valores hallados en los restantes 25 pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral ( $p = 0.339$ ; prueba de la U de Mann-Whitney). Todos los pacientes bajo tratamiento antirretroviral recibieron el mismo esquema terapéutico (AZT+3TC+Indinavir).

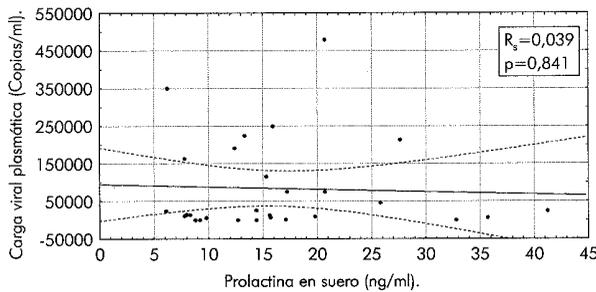


Fig. 2.- Carga viral plasmática y prolactinemia en infectados por HIV.

$R_s=0.039$ ;  $p = 0.841$ , Spearman-Rank

La Tabla 1 muestra los valores del coeficiente de correlación R de Spearman calculados en los infectados por el HIV tomando las concentraciones plasmáticas de prolactina por un lado, y las mediciones de subpoblaciones linfocitarias CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ y NK, carga viral plasmática, e inmunoglobulinas por el otro.

Cuando la población estudiada fue estratificada de acuerdo a la presencia de niveles elevados de carga viral plasmática (superiores a 10 000 copias/ml), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de PRL hallados en ambos grupos ( $p = 0.731$ ; Prueba de la U de Mann-Whitney). La Fig. 2 muestra que los valores de PRL en suero no guardaron correlación alguna con la carga viral plasmática ( $R_s = 0.039$ ;  $p = 0.841$ , Spearman-Rank). Por el contrario, las concentraciones de PRL en suero mostraron algún grado de correlación con la concentración de IgG en suero ( $R_s = 0.42$ ;  $p = 0.05$ , Spearman-Rank).

**Discusión**

Aunque la PRL es actualmente reconocida como una citoquina<sup>9-10</sup>, y la activación inmune persistente es una característica inmunopatogénica común durante la infección por HIV, la causa y el significado del hallazgo frecuente pero no constante de hiperprolactinemia durante la infección causada por este agente continúa por esclarecerse. Existen escasos y a veces contradictorios datos acerca del rol que la hormona PRL cumple durante la infección por HIV, y diferentes autores han obtenido resultados opuestos al estudiar las concentraciones de PRL en el suero de infectados por HIV. El análisis de esos hallazgos permite concluir que la hiperprolactinemia es un hallazgo frecuente en infectados por el HIV, ya que el 50% de las comunicaciones informaron el hallazgo de hiperprolactinemia<sup>1-5</sup>. Sin embargo, este fenómeno

no constituye un hallazgo constante puesto que un número similar de autores han hallado niveles normales de PRL en el suero de infectados por el HIV<sup>6-9</sup>.

Los resultados del presente trabajo confirman que la detección de hiperprolactinemia es un hallazgo frecuente durante el curso de la infección por HIV. Asimismo, la falta de una correlación significativa entre las concentraciones de PRL en suero y la carga viral plasmática permite inferir que estas variables no están directamente relacionadas. De este modo, aunque la aparición de hiperprolactinemia probablemente resulte favorecida por la infección por HIV, ella no puede considerarse como consecuencia directa de esta infección. Naturalmente, si la hiperprolactinemia fuese consecuencia directa de la infección por el HIV sería lógico hallar una buena correlación con la carga viral plasmática, conclusión que nuestros resultados no avalan.

Cuando se analizan las relaciones entre hiperprolactinemia y otros parámetros clínicos conviene tomar en cuenta la prevalencia global de hiperprolactinemia en humanos. A este respecto, dos comunicaciones sirven para ilustrar la bajísima frecuencia de esta condición clínica: En 1922, Batrinos y cols.<sup>11</sup> estudiaron 4199 mujeres en edad fértil que presentaban trastornos menstruales, infertilidad, galactorrea o hirsutismo, hallando que el 3% presentaban concentraciones plasmáticas de PRL superiores a 20 ng/ml. La prevalencia de hiperprolactinemia más pronunciada parece todavía menos común: Un grupo de investigadores nipones que condujo un estudio masivo de detección de hiperprolactinemia sobre 10 550 compatriotas en buen estado de salud halló concentraciones de PRL superiores a 75 ng/ml en 1.2% de 2100 mujeres y 0.17% de 8450 hombres<sup>12</sup>. La comparación de estos guarismos con nuestros hallazgos evidencia que los infectados por el HIV padecen una prevalencia de hiperprolactinemia notablemente mayor que la población general<sup>13</sup>.

Dado que la PRL ejerce una actividad bifásica (activación a dosis fisiológica e inhibición a altas dosis) sobre la síntesis de IgG<sup>14</sup>, este efecto bien conocido sobre la síntesis de inmunoglobulinas podría explicar parcialmente la débil correlación hallada entre ambas variables de nuestra serie.

Nuestros resultados confirman la frecuente aparición de hiperprolactinemia en el curso de la infección causada por el HIV, sugiriendo fuertemente que este hallazgo es independiente del grado de replicación viral. Considerando la correlación parcial hallada entre inmunoglobulinas y PRL en suero es posible hipotetizar que la concentración de PRL en sangre aumentaría en respuesta a estímulos inmunológicos como la presencia de infecciones severas.

## Bibliografía

1. Croxon TS, Chapman WE, Miller KL, Levit CD, Senie R, Zumoff B. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human immunodeficiency virus-infected homosexual men. *J Clin Endocrin Metab* 1989; 68: 317-21.
2. Graef AS, González SS, Baca VR, et al. High serum prolactin levels in asymptomatic HIV-infected patients and in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 390-3.
3. Croxon TS, Rudolph S, Chapman WE, Miller LK, Zumoff B, Mildvan D. HTLV-III/LAV infection of the CNS with elevated serum prolactin. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Conference on AIDS, 1986.
4. Nelson R, Wright D, Russell D, Ledford D, Lockey R, Good R. Serum prolactin levels in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Conference on AIDS, 1989.
5. Montero A, Giovannoni AG, Sen L. Propiedades inmunológicas de la prolactina. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 515-20.
6. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF. Endocrine disorders in men infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1988; 84: 611-6.
7. Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 566-70.
8. Gorman JM, Warne PA, Begg MD, et al. Serum prolactin levels in homosexual and bisexual men with HIV infection. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 367-70.
9. Chernow B, Schooley RT, Dracup K, Napolitano LM, Stanford GG, Klibansky A. Serum prolactin concentrations in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Crit Care Med* 1990; 18: 440-1.
10. Hooghe R, Delhase M, Vergani P, Malur A, Hooghe-Peters EL. Growth hormone and prolactin are paracrine growth and differentiation factors in the haemopoietic system. *Immunol Today* 1993; 14: 212-4.
11. Batrinos ML, Panitsa-Fatlia C, Tsiganou E, Liapi C. Incidence and characteristics of microprolactinomas (3-5 mm) in 4199 women assayed for prolactin. *Horm Metab Res* 1992; 24: 384-91.
12. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in the general population: mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol* 1986 25: 549-54.
13. Walker SE, Allen SH, Hoffman RW, McMurray RW. Prolactin: a stimulator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 3-9.
14. Gutiérrez A, Molina GF, Jara LJ, et al. Prolactin-induced immunoglobulin and autoantibody production by peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus and normal individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 229-35.

-----

*La recherche des rétrovirus humains illustre bien l'aridité de notre travail, où la traversée du désert aboutit à une oasis imprévue. Je concède que bien des points me séparent de Robert Gallo. Cependant, quelque chose nous unissait, sans que nous le sachions l'un l'autre, durant cette fin des années soixante-dix: la recherche désespérée et désespérante des rétrovirus associés aux cancers et aux leucémies de l'homme.*

La búsqueda de los retrovirus humanos ilustra muy bien la aridez de nuestro trabajo, donde la travesía del desierto desembocó en un oasis imprevisto. Concedo que muchos puntos me separan de Robert Gallo. Sin embargo, algo nos unía, sin que lo supiéramos el uno ni el otro, durante el fin de los años setenta: la búsqueda desesperada y desesperante de los retrovirus asociados a los cánceres y a las leucemias del hombre.

Luc Montagnier

*Des virus et des hommes.* Paris: Editions Odile Jacob, 1994, p 38