

**Received:** 2005.10.24  
**Accepted:** 2006.05.02  
**Published:** 2006.05.16

## Prolaktyna w układowych chorobach tkanki łącznej

### Prolactin in connective tissue diseases

**Jolanta Parada-Turska, Bożena Targońska-Stępnia, Maria Majdan**

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Akademii Medycznej im. prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie

#### Streszczenie

W pracy przedstawiono wzajemne powiązania prolaktyny z układem immunologicznym. Przeanalizowano znaczenie tego hormonu w patogenezie różnych schorzeń reumatologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem układowych chorób tkanki łącznej, w tym toczenia rumieniowatego układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, pierwotnego zespołu Sjögrena, twardziny układowej, polimialgii reumatycznej, a także seronegatywnych zapaleń stawów. Przedstawiono aktualne poglądy na mechanizmy odpowiedzialne za hiperprolaktynemię obserwowaną u chorych na toczeń rumieniowaty układowy, jej związek z aktywnością tej choroby i zajęciem narządów. Ponadto zwrócono uwagę na znaczenie agonistów receptora dopaminowego w leczeniu układowych chorób tkanki łącznej.

**Słowa kluczowe:**

**prolaktyna • hiperprolaktynemia • układ immunologiczny • toczeń rumieniowaty układowy • reumatoidalne zapalenie stawów • pierwotny zespół Sjögrena • twardzina układowa • polimialgia reumatyczna • seronegatywne zapalenie stawów**

#### Summary

This paper presents interactions between prolactin (PRL) and the immune system. We describe the role of PRL in the pathogenesis of rheumatic diseases, particularly connective tissue diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), primary Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, polymyalgia rheumatica, and seronegative arthritis. We present current opinion on the mechanisms responsible for hyperprolactinemia in SLE patients and the association between hyperprolactinemia and SLE activity and organ involvement. The role of dopamine receptor agonists in the treatment of connective tissue diseases is discussed.

**Key words:**

**prolactin • hyperprolactinemia • immunologic system • systemic lupus erythematosus • rheumatoid arthritis • primary Sjögren syndrome • systemic sclerosis • polymyalgia rheumatica • seronegative arthritis**

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_60/9144.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9144.pdf)

**Word count:** 3568

**Tables:** –

**Figures:** –

**References:** 71

**Adres autorki:**

prof. dr hab. Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej AM, ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin; e-mail: reum@spsk4.lublin.pl

## PROLAKTYNA A UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Między układem neuroendokrynnym i immunologicznym istnieją złożone powiązania, wyrażające się zdolnością ich wzajemnego oddziaływania poprzez sieć hormonów, neuroprzekazników i cytokin, co odbywa się na drodze endo-, para- i autokrynnnej [35,70].

Przysadka mózgowa wykazuje zdolność regulacji czynności układu immunologicznego za pośrednictwem hormonów o działaniu immunostymulującym: hormonu wzrostu (STH) i prolaktyny (PRL) lub immunosupresyjnym: hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) [35,70]. Jednak cytokiny, wydzielane przez komórki układu immunologicznego wpływają na sekrecję różnych hormonów przysadkowych m.in. PRL, STH i ACTH [35,62]. Na komórkach układu immunologicznego występują receptory różnych hormonów, takich jak PRL, STH, ACTH i endorfin [35]. Z kolei układ neuroendokrynni syntetyzuje różne cytokiny, a na astrocycach, komórkach mikrogleju i komórkach śródbłonki naczyń, skóry, gruczołu krokowego, a także przez komórki układu immunologicznego, głównie limfocyty T [24,27,66].

PRL jest peptydem składającym się ze 198 aminokwasów, pełniącym funkcję hormonu, dla którego ustalono ponad 300 różnych funkcji. Jest wytwarzana głównie przez komórki kwasochłonne przedniego płata przysadki mózgowej oraz w mniejszym stopniu pozaprzysadkowo przez neurony, błonę doczesną, komórki śródbłonki naczyń, skóry, gruczołu krokowego, a także przez komórki układu immunologicznego, głównie limfocyty T [24,27,66].

Wydzielanie PRL reguluje neuroprzekaznik – dopamina, która pobudza swoiste receptory dopaminowe typu 2 ( $D_2$ ) w przysadce mózgowej, prowadząc do zmniejszenia wydzielania tego hormonu.

Podstawową, powszechnie znaną czynnością PRL jest stymulacja rozwoju części zrazikowo-pęcherzykowej gruczołu piersiowego oraz indukcja i podtrzymanie laktogenezy. Wywiera ona także działanie luteotropowe, czyli pobudza tworzenie progesteronu w ciałku żółtym.

Mniej znaną funkcją PRL jest jej udział w regulacji prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Wpływa ona bowiem pobudzająco na procesy proliferacji i różnicowania komórek układu immunologicznego oraz procesy angiogenezy [66].

Wykazano, że PRL działa przez swoiste receptory błonowe (PRL-R), które zlokalizowano w różnych miejscach układu immunologicznego, m.in. na komórkach pnia, komórkach T i B, monocytach, makrofagach, komórkach NK, neutrofilach, komórkach nabłonkowych grasicy [39,66]. PRL pobudza proliferację limfocytów T i B, stymuluje wydzielanie przez komórki immunoglobulin i cytokin, np. IL-1 $\beta$ , IL-6, czynnika martwicy nowotworów (TNF) i interferonu- $\gamma$  [64,66]. Wykazano, że cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-2 lub IL-6 podane dożylnie zwiększają stężenie PRL w surowicy, czyli między układem immunologicznym a układem neurohormonalnym działa mechanizm dodatniego sprzężenia zwrotnego [64].

Hiperprolaktynemia (HPRL), jaką stwierdza się niekiedy u zdrowych kobiet jest często połączona z obecnością róż-

nych autooprzeciwciał, co potwierdza stymulujący wpływ PRL na wytwarzanie immunoglobulin [6].

Wiele badań wskazuje na udział PRL w patogenezie różnych chorób autoimmunologicznych, m.in. układowych chorób tkanki łącznej, w tym toczenia rumieniowatego układowego (TRU), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zespołu Sjögrena, twardziny układowej, polimialgii reumatycznej oraz seronegatywnych zapaleń stawów.

## HIPERPROLAKTYNEMIA W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest autoimmunologiczną zapalną chorobą tkanki łącznej o niewyjaśnionej dotąd etiopatogenezie. W toczeniu dochodzi do nieprawidłowej aktywacji układu immunologicznego u pacjentów predysponowanych genetycznie. Poza uwarunkowaniami genetycznymi i środowiskowymi istotną rolę w rozwoju choroby odgrywają czynniki hormonalne. Za udziałem hormonów w patogenezie TRU przemawia to, że na toczeń chorują głównie młode kobiety (85%) w wieku rozrodczym. O roli żeńskich hormonów płciowych w patogenezie TRU świadczą obserwacje wskazujące na wyraźny związek zaostrzenia klinicznych i laboratoryjnych objawów choroby u kobiet ciężarnych lub przyjmujących leki hormonalne.

Hormonem, który poza estrogenami może odgrywać istotną rolę w patogenezie i rozwoju klinicznych objawów TRU, jest PRL [40].

PRL działa immunomodulatoryjnie, głównie immunostymulująco [70]. Wpływa na procesy proliferacji i różnicowania różnych komórek układu immunologicznego [66], co może wskazywać na możliwy jej udział w rozwoju TRU, choroby w patogenezie której nieprawidłowa regulacja immunologiczna odgrywa istotną rolę. Dotychczas nie udało się określić mechanizmów, w których PRL bierze udział w patogenezie TRU.

Za fizjologiczne stężenia PRL uznaje się do 20 ng/ml u kobiet i do 15 ng/ml u mężczyzn, natomiast wszystkie stężenia przekraczające te wartości określa się mianem hiperprolaktynemii (HPRL) [29,38,55].

U około 20–30% pacjentów z TRU stwierdza się niewielką lub umiarkowaną HPRL, która jest zazwyczaj klinicznie bezobjawowa, tj. nie obserwuje się u tych pacjentów mlekotoku, ginekomastii, braku miesiączki [18,33,35,66]. W surowicy pacjentów z TRU przeważają bowiem postaci PRL o małej bioaktywności, BigBig PRL (BB PRL) o masie cząsteczkowej 150–170 kD i PRL glikozylowana (GPRL), które u osób zdrowych stanowią niewielki procent ogólnej puli PRL [18]. BB PRL ma zdolność tworzenia dużych kompleksów, odznaczających się małą bioaktywnością, co tłumaczy brak objawów klinicznych HPRL u pacjentów z TRU [18]. Duże cząsteczki PRL nie przechodzą bowiem przez kapilary, ponadto wykazują mniejszą zdolność łączenia się z receptorami i w ten sposób są nieaktywne biologicznie [18].

Zagadnieniem otwartym pozostaje mechanizm powstania HPRL u chorych na TRU.

U większości chorych na toczeń przyczyna HPRL jest nieznana. Odpowiadać może za to czynnościowy polimor-

fizm genu PRL, który wpływa na nasilenie wytwarzania PRL przez limfocyty [63], lecz nie potwierdzono tego we wszystkich badaniach [51]. Zmienione miejscowe wytwarzanie PRL przez komórki układu immunologicznego miałyby się przyczyniać do rozwoju TRU przez zmiany funkcji limfocytów T. Dane te wskazują na możliwy molekularny mechanizm odpowiedzialny za związek między HPRL a rozwojem i progresją objawów TRU u ludzi. Gen PRL znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 6, w bliskim sąsiedztwie genów kodujących układ zgodności tkankowej HLA. Położony jest on w regionie 6 p22,2-p21.3, dystalnie od HLA C. Zbudowany jest z 5 eksonów i 4 intronów, a jego całkowita długość wynosi 10 kb.

Inną przyczyną HPRL w przebiegu TRU może być nadmierne uwalnianie w tej chorobie cytokin zwiększających sekrecję PRL, m.in. IL-1 i IL-6 [35].

Mechanizmy kontrolujące wydzielanie PRL są złożone i obejmują nie tylko układ dopaminergiczny, ale też modulatory peptyderygiczne i inne neuroprzekazniki, tj. serotoninę i kwas gammaaminomasłowy (GABA) [35]. Uszkodzenie któregośkolwiek z tych układów może prowadzić do zaburzeń sekrecji PRL. Zaburzenia czynności układu peptyderygicznego, upośledzenie metabolizmu dopaminy, a także nadmierny wpływ cytokin na wydzielanie PRL może przynajmniej częściowo wyjaśniać mechanizm HPRL w TRU.

U niektórych chorych na TRU hiperprolaktynemia jest związana z obecnością mikrogruczolaka przysadki mózgowej (prolaktynoma) wydzielającego PRL, z ciążą, przyjmowaniem leków wpływających na układ dopaminergiczny, przewlekłą niewydolnością nerek, niedoczynnością tarczycy i nadczynnością przytarczyc [49]. O gruczolaku przysadki należy myśleć, gdy stężenie PRL przekracza 100 ng/ml [46]. Niekiedy mikrogruczolaki przysadki są zbyt małe, aby je uwidocznili dostępnymi metodami obrazowymi, wówczas rozpoznajemy idiopatyczną HPRL [35]. Przewlekła HPRL wtórna do mikrogruczolaka zazwyczaj wyprzedza objawy kliniczne TRU [46]. Ciekawe jest, że u pacjentów z mikroprolaktynoma, u których rozwijają się objawy TRU, stwierdza się zazwyczaj średnio podwyższone stężenia PRL. Wykazano, że umiarkowane stężenia PRL około 20 ng/ml bardziej wpływają na wytwarzanie IgG w porównaniu z dużymi stężeniami (około 100 ng/ml) [21].

U pewnej grupy pacjentów z TRU w surowicy można stwierdzić obecność przeciwciał przeciwprolaktynowych, które zaburzają wydzielanie PRL i wywołują HPRL [44]. Stężenie PRL jest wyższe u pacjentów z obecnymi przeciwciałami przeciwprolaktynowymi w porównaniu do pacjentów bez tych przeciwciał [44]. Wykazano, że duże cząsteczki PRL, charakterystyczne dla TRU, wykazują podobieństwo molekularne do przeciwciał przeciwprolaktynowych, mają zdolność tworzenia z nimi kompleksów immunologicznych, w ten sposób PRL staje się mniej aktywna biologicznie, co prowadzi do zmniejszenia aktywności choroby u tych pacjentów w porównaniu z pozostałą grupą chorych z HPRL [18].

Pierwsze doniesienie dotyczące HPRL w TRU dotyczyło mężczyzn [42]. Wykazano u nich istotne statystycznie pod-

wyższe stężenia estronu w surowicy, obniżenie stężenia testosteronu i dehydrotestosteronu oraz podwyższone stężenie PRL w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób po dożylnym podaniu hormonu uwalniającego luteotropinę (LH-RH) [42]. Duże stężenie PRL u mężczyzn z TRU może odpowiadać za obniżenie poziomu męskich hormonów płciowych. PRL blokuje bowiem wydzielanie hormonu luteotropowego (LH) i wrażliwość przysadki na działanie hormonu uwalniającego LH (LH-RH), zmniejsza w ten sposób działanie gonadotropin i wydzielanie hormonów płciowych [42].

#### **HIPERPROLAKTYNEMIA W AKTYWNYM TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM**

Do niedawna związek HPRL z aktywnością toczenia, szczególnie u pacjentek nieciężarnych pozostawał przedmiotem kontrowersji. Uzyskiwano często sprzeczne wyniki [7,36,67], co tłumaczono wpływem różnych czynników m.in. odmiennymi sposobami oceny statystycznej przeprowadzanych badań, heterogennością grup badanych, zróżnicowaniem skal służących do oceny aktywności TRU, różnym czasem trwania choroby, różnorodnością stosowanej terapii [19], a także obecnością przeciwciał przeciwprolaktynowych [43]. Ponadto stężenie PRL można oznaczać różnymi technikami, a każda z metod ma zalety i wady, może wykazywać obecność zarówno nieaktywnej PRL, jak i produktów jej degradacji [35]. Metoda radioimmunologiczna jest standardową metodą oznaczania PRL [35]. Na różnice w oznaczeniach PRL ma także wpływ dobowy rytm wydzielania tego hormonu u ludzi oraz towarzyszący stres [13]. Zaleca się, aby oznaczenia stężenia PRL wykonywać przed rozpoczęciem leczenia aktywnego TRU, na czczo, między godziną 8.00–10.00 rano, ponieważ w tym czasie obserwuje się najniższe stężenia tego hormonu [35].

Najnowsze badania kliniczne i doświadczalne wskazują, iż istnieje wyraźny związek między stężeniem PRL w surowicy pacjentów chorujących na TRU (w tym kobiet ciężarnych i nieciężarnych) a aktywnością kliniczną i immunologiczną oraz ciężkością przebiegu choroby [28,35,44,57,67].

Jednym z pierwszych badań, w którym stwierdzono wyraźny związek HPRL z aktywnością TRU u kobiet ciężarnych było badanie przeprowadzone w 1991 roku [36]. Autorzy wykazali w nim, że za zaostrzenie objawów TRU obserwowane często w przebiegu ciąży może odpowiadać HPRL. Kobiety ciężarne z TRU od 20 tygodnia ciąży mają bowiem istotnie statystycznie wyższe poziomy PRL w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi, a najwyższe stężenia PRL obserwowano między 30 a 40 tygodniem ciąży [36]. Stwierdzono, że HPRL łączy się z obniżeniem stężenia estradiolu i testosteronu u ciężarnych pacjentek z aktywnym TRU [36]. Pacjenci z TRU przebiegającym z HPRL są zazwyczaj młodszy, mają krótszy okres trwania choroby [18]. Zaobserwowano silną dodatnią korelację między stężeniem PRL u ciężarnych chorujących na TRU a aktywnością choroby w ogólnej ocenie lekarza (physicians global assessment) i skali SLEDAI (SLE disease activity index) [35]. Konwencjonalne leczenie TRU (glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, leki immunosupresyjne) obniża stężenie PRL, co bezpośrednio koreluje ze zmniejszeniem aktywności choroby, ocenianej za pomocą skali SLEDAI [67].

HPRL w TRU wiąże się z obecnością różnych autoprzeciwciał. U ludzi chorujących na TRU, szczególnie o ostrym, aktywnym przebiegu oraz w zwierzęcych modelach doświadczalnych toczna stwierdzono wyraźny związek między HPRL a obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), anty-dsDNA, anty-SS-A, anty-SS-B, przeciwkardiolipinowych, przeciwmikrosomalnych oraz hipokomplementemii [21,35,66]. Pacjenci z aktywnym TRU i dużymi stężeniami PRL mają znacznie, istotne statystycznie, podwyższone miana przeciwciał anty-dsDNA klasy IgG [35,54]. Szczególnie interesujący jest związek między HPRL, poziomem przeciwciał anty-dsDNA i rozwojem toczniowego kłębuszkowego zapalenia nerek u ludzi i u zwierząt doświadczalnych [31,35,54]. HPRL częściej wiąże się z obecnością przeciwciał a-dsDNA w młodszych wiekowo grupach pacjentek z TRU, szczególnie poniżej 50 r.ż., podczas gdy u pacjentek powyżej 50 r.ż. częściej stwierdza się przeciwciała a-SS-A i a-SS-B [2]. W jednym z badań wykazano, że podawanie myszom transgenicznym estradiolu i bromokryptyny (inhibitora sekrecji PRL) obniża miana przeciwciał anty-dsDNA oraz zmniejsza ilość depozytów IgG w nerkach w porównaniu do zwierząt, u których stosowano tylko estradiol [35,58].

Mechanizm, dzięki któremu HPRL odpowiada za wytwarzanie autoprzeciwciał nie został dotychczas wyjaśniony. PRL pobudza dekarboksylazę ornityny oraz aktywuje białkową kinazę C, enzymy pełniące bardzo istotną rolę w procesie różnicowania i proliferacji limfocytów [35]. Ponadto PRL może nasilać wytwarzanie immunoglobulin i auto-przeciwciał przez pobudzanie wytwarzania IL-4 i IL-6 przez pomocnicze limfocyty T [35].

W badaniach *in vitro* wykazano, że PRL nasila wytwarzanie IgM, IgG i przeciwciał anty-dsDNA oraz zwiększa sekrecję IF- $\gamma$  i IL-2 przez obwodowe komórki jednojądrzaste (PBMCs) pochodzące od pacjentów chorych na TRU [8,20,21].

Nawet niepobudzone komórki jednojądrzaste uzyskane od pacjentów chorych na TRU wytwarzają więcej PRL niż komórki jednojądrzaste pobrane od osób zdrowych [20]. Interesujące jest to, że fizjologiczne stężenia PRL (20 ng/ml) nasilają wytwarzanie IgG przez limfocyty pochodzące od pacjentów z aktywnym TRU silniej niż bardzo duże stężenia np. 100 ng/ml, co może świadczyć o dużej wrażliwości tych komórek na PRL [29]. Aktywacja limfocytów T przez PRL łączącą się ze swoistymi receptorami (PRL-R), poprzez molekuly sygnałowe, tj. JAK2/Stat5 prowadzi do wytwarzania i uwalniania różnych cytokin, takich jak: IL-1, -4, -5, -6, -10, interferon- $\alpha$ , które pobudzają aktywowane komórki B do proliferacji i różnicowania [25]. Te dane wskazują, że PRL przyczynia się do przełamania tolerancji immunologicznej, co jest zasadniczą cechą TRU.

HPRL wiąże się z istotnie statystycznie obniżonymi poziomami erytrocytów i limfopenią [42] oraz zmniejszoną aktywnością CH50 [17,35]. Pacjenci z HPRL w TRU znacznie gorzej odpowiadają na zastosowane leczenie [35,61].

Pacjenci z aktywnym TRU wykazują zwiększone wytwarzanie PRL o stosunkowo małej masie molekularnej: 11 kDa, 60 kDa, która jest aktywna biologicznie [20,41]. Ostatnio wykazano u pacjentów z TRU, że stężenie PRL o masie 130 kDa było 10-krotnie wyższe u pacjentów z TRU nie-

aktywnym w porównaniu do grupy pacjentów z aktywną postacią choroby [11].

#### **HIPERPROLAKTYNEMIA A ZAJĘCIE NARZĄDÓW WEWNĘTRZNYCH U CHORYCH NA TOCZEŃ**

W przebiegu TRU procesem patologicznym mogą być objęte wszystkie układy i narządy. Wiele doniesień wskazuje, że HPRL w TRU wiąże się z zajęciem istotnych z rokowniczego punktu widzenia narządów np. nerek czy ośrodkowego układu nerwowego, a także z występowaniem zmian skórnych oraz w narządzie ruchu [35,66]. Może to wynikać z tego, że swoiste dla PRL błonowe receptory mają różnorodną lokalizację, występują m.in. na komórkach układu immunologicznego, skóry, błony maziowej, chondrocytach, osteoblastach, komórkach nerek, ośrodkowego układu nerwowego, śródbłonna i siatkówce [39].

Jednakże próby połączenia aktywności choroby lub zajęcia określonych narządów ze stężeniem PRL w surowicy, dawały niejednoznaczne wyniki, sugerując że stężenie PRL nie jest czynnikiem decydującym o zajęciu określonego narządu [52,59]. Jara i wsp. wykazali wyraźny związek między HPRL a podwyższonym stężeniem IL-6 w TRU przebiegającym z zajęciem nerek i z towarzyszącymi objawami neuropsychiatrycznymi [35]. IL-6 wydaje się brać udział w patogenie TRU, gdyż stężenie tej cytokiny jest duże u pacjentów z aktywną postacią choroby [45]. Duże stężenia PRL i IL-6 stwierdzono zarówno w surowicy i w moczu pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek [35,52]. W tej grupie pacjentów byli chorzy z rozlanym rozplamowym, ogniskowym i błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek [52]. Istotnie podwyższone stężenia PRL i IL-6 zarówno w surowicy jak i w moczu stwierdzono tylko u pacjentów z dużą aktywnością choroby nerek. Wykazano również odwrotną zależność między surowiczym stężeniem PRL i poziomem składowej C3 dopełniacza [35,52]. Autorzy sugerują, że PRL i IL-6 mogą gromadzić się lokalnie w zapalnie zmienionych nerkach i pobudzać limfocyty T i B do tworzenia nacieków komórkowych [52].

Wydaje się, że HPRL może brać udział w patogenie objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u pacjentów chorych na TRU. W warunkach prawidłowych stwierdzono niewielkie ilości PRL odznaczającej się małą immunoreaktywnością w płynie mózgowo-rdzeniowym ludzi zdrowych [56]. PRL wykazuje wiele działań ośrodkowych, odpowiada m.in. za rozwój adaptacyjnych reakcji stresowych, wywiera działanie przeciwbólne, jej nadmierne stężenia wywołują reakcje psychosomatyczne u kobiet, drgawki, osłabiają libido. Ponadto w strukturach OUN np. w płynie naczyniastym i w podwzgórzu występują receptory PRL. U chorych na TRU przebiegający z zajęciem OUN stwierdzono duże stężenia PRL, IL-1, IL-6 i interferonu- $\alpha$  w płynie mózgowo-rdzeniowym [1,32,35]. Pacjenci, u których TRU przebiega z zajęciem OUN wykazują podwyższone stężenia PRL i IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym w stosunku do ich stężeń w surowicy, co może wskazywać na ich zwiększone miejscowe śródoponowe wytwarzanie [32].

#### **AGONIŚCI RECEPTORA DOPAMINOWEGO W TRU**

Bromokryptyna jest agonistą receptora dopaminowego D<sub>2</sub>, hamującym wydzielanie PRL, najczęściej stosowa-

nym w leczeniu różnych postaci HPRL. Istnieją stosunkowo nieliczne próby kliniczne, w których wykazano korzystne działanie bromokryptyny u pacjentów z niewielką i umiarkowaną aktywnością TRU. W badaniu klinicznym, prospektywnym, otwartym, trwającym 6 miesięcy, stwierdzono zmniejszenie wskaźników aktywności klinicznej TRU oraz stężenia przeciwciał anti-dsDNA i IgG u pacjentów leczonych bromokryptyną, natomiast aktywność choroby nasilała się po zaprzestaniu przyjmowania leku [50]. Bromokryptyna zmniejsza objawy neuropsychiatryczne, niepokój, poprawia pamięć u pacjentów z TRU [69]. Lek zastosowany u pacjentów z TRU przebiegającym bez zającia narządów wewnętrznych wykazywał skuteczność porównywalną do hydroksychlorochiny, która jest powszechnie stosowana w leczeniu tej choroby [68]. Bromokryptyna stosowana u pacjentów z niewielką lub średnią aktywnością TRU zmniejsza aktywność choroby i pozwala na redukcję dawek glikokortykosteroidów [3]. Zaprzestanie leczenia bromokryptyną doprowadza po kilku miesiącach do nawrotu objawów klinicznych tocznia u pacjentów z objawami skórными [49].

### **PROLAKTYNA W REUMATOIDALNYM ZAPALENIU STAWÓW (RZS)**

Uważa się, że PRL może odgrywać istotną rolę w patogenezie RZS przez silne działanie immunomodulujące i zwiększające odpowiedź zapalną, co potwierdzono w warunkach *in vitro* [60]. Wydzielana jest ona zgodnie z cyklicznym, dobowym rytmem i osiąga najwyższe stężenie w surowicy około godziny 2.00 nad ranem. Również charakterystyczną cechą RZS jest dobowa cykliczność, wyrażająca się nasileniem aktywności i objawów choroby około godziny 3.15, co zbiega się w czasie z obniżonym poziomem kortyzolu i podwyższonym stężeniem PRL oraz cytokin pozapalnych, takich jak IL-1 i TNF. Sugeruje się, że PRL pobudza reakcje immunologiczne i zapalne w godzinach nocnych, gdy działanie przeciwzapalne kortyzolu jest najslabsze [9,26,71].

Dotychczasowe badania określające poziom PRL u chorych na RZS dawały niejednolite, a nawet sprzeczne wyniki. Jedni autorzy opisywali prawidłowe stężenia PRL w surowicy u chorych na RZS [23,30,48], inni obniżone [4,12,53] lub w zakresie prawidłowych wartości, jednak przy upośledzonej bioaktywności hormonu [53]. Jednakże znaczna część danych z piśmiennictwa wskazuje na zwiększoną syntezę PRL u chorych na RZS. Chikanza i wsp. obserwowali podwyższone stężenia PRL w godzinach nocnych, przy prawidłowym stężeniu podstawowym hormonu [10]. W innym badaniu ci sami autorzy potwierdzili cykliczny rytm wydzielania PRL u chorych na RZS, jednak w znacząco wyższych stężeniach w porównaniu z grupą kontrolną [9]. Wykazali ponadto zmienione wydzielanie PRL po zabiegach operacyjnych u chorych na RZS (znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej stężenia PRL w ciągu całego okresu pooperacyjnego oraz brak powrotu prawidłowego poziomu po 4 dniach od zabiegu). Ponieważ w grupie kontrolnej znajdowali się chorzy z osteomyelitą, autorzy uznali, że obserwowane zaburzenia zależały nie tylko od przewlekłego procesu zapalnego, ale wydawały się integralną cechą RZS [9]. Jorgensen i wsp. stwierdzili, że u chorych na RZS wydzielanie PRL w odpowiedzi na stymulację TRH było znacząco zwiększone w stosunku do grupy kontrolnej [37].

Mateo i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie PRL u mężczyzn chorych na RZS [47]. Stężenia PRL korelowały u nich z czasem trwania choroby oraz jej okresem czynnościowym. Wykazali ponadto niekorzystny wpływ HPRL na gęstość mineralną kości (BMD), gdyż zaobserwowali negatywną korelację między stężeniem PRL i gęstością kości mierzoną w szyjce kości udowej (BMD dla kręgosłupa nie wykazywało takiej zależności) [47].

Podwyższone stężenia PRL u kobiet chorych na RZS stwierdzili także Ram i wsp. [60]. Nie potwierdzili oni makroprolaktynemii u chorych na RZS (powstającej w wyniku łączenia się prolaktyny do immunoglobulin), co mogło powodować zafalszowanie wyników badań [60].

Odmienny pogląd przedstawili ostatnio Eijsbouts i wsp., którzy badając chorych z dotychczas nieleczonym RZS nie stwierdzili różnic poziomu PRL w porównaniu z grupą kontrolną [14]. Obserwowali natomiast u chorych na RZS upośledzone wydzielanie PRL w odpowiedzi na stres wywołany hipoglikemią. Reakcja prolaktyny na ten stres normalizowała się po 6-miesięcznym leczeniu sulfasalazyną lub metotreksatem i była porównywalna z grupą kontrolną. Autorzy zaproponowali hipotezę upośledzonej odpowiedzi na stres w aktywnym RZS, czego następstwem jest zaburzone wytwarzanie PRL [14].

Brennan i wsp. wysunęli hipotezę, że istnieje związek między antygenem zgodności tkankowej HLA-DR4 i genem PRL, które są położone blisko siebie, na ramieniu krótkim chromosomu 6. Autorzy sugerują, że może istnieć genetycznie uwarunkowane powiązanie między RZS i zmienionym wydzielaniem PRL, prawdopodobnie w następstwie zaburzenia równowagi sprzężeń między DR4 i nieprawidłowo regulowanym polimorfizmem genu PRL [5].

Leki stosowane w terapii RZS mogą wpływać na poziom PRL. Wykazano, że chlorochina hamuje wydzielanie PRL *in vitro*, jednak z badań *in vivo* pochodzą sprzeczne wyniki zarówno o obniżeniu, jak też o braku wpływu chlorochiny na poziom PRL [47]. Cyklosporyna łączy się kompetycyjnie z receptorami prolaktynowymi obecnymi na limfocytach B i T, a jej immunosupresyjne działanie może być zahamowane przez duże stężenia krążącej PRL. Bromokryptyna, antagonistka PRL, była stosowana z dobrym skutkiem w leczeniu adiuwantowego zapalenia stawów u zwierząt. Podejmowano próby leczenia RZS cyklosporyną w połączeniu z bromokryptyną, jednak przy stosowaniu nawet małych dawek pojawiały się poważne działania niepożądane [9].

PRL rozpatrywana jest jako czynnik ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych. Na podstawie danych z piśmiennictwa, nie można jednak stwierdzić, czy podwyższone stężenie PRL u chorych na RZS jest przyczyną czy następstwem choroby. Ryzyko rozwoju RZS wzrasta w okresie poporodowym i rośnie pięciokrotnie podczas karmienia piersią, czyli w okresach charakteryzujących się HPRL. Natomiast podczas ciąży, gdy stężenie PRL jest małe, obserwuje się remisję RZS. Aktywność RZS zmniejsza się także podczas terapii antagonistami dopaminy, które hamują wydzielanie PRL. Wydaje się więc, że HPRL nie jest tylko zaburzeniem pojawiającym się w czasie trwania RZS, ale raczej odgrywa rolę w patogenezie lub przy-

najmniej w modulacji aktywności RZS [14,47,60]. Mimo że stres powoduje podwyższenie stężenia PRL w surowicy, to jednak stres wynikający z samej choroby nie może być odpowiedzialny za wysokie poziomy PRL u chorych na RZS. Jednocześnie bowiem poziom kortyzolu (który powinien rosnąć w sytuacjach stresowych) u chorych na RZS jest podobny lub niższy w porównaniu z grupą kontrolną [60].

### PRL W SERONEGATYWNYCH ZAPALENIACH STAWÓW

HPRL opisano u chorych z zespołem Reitera [34,47]. Podejmowano też próby leczenia bromokryptyną: przewlekłego reaktywnego zapalenia stawów oraz przewlekłego zapalenia błony naczyniowej oka, a także łuszczykowego zapalenia stawów, pomimo prawidłowych stężeń PRL u tych chorych [16,47]. Wyniki leczenia łuszczykowego zapalenia stawów były zachęcające [16].

### PRL W INNYCH UKŁADOWYCH CHOROBYCH TKANKI ŁĄCZNEJ

Dane z literatury wskazują, że u chorych na pierwotny zespół Sjögrena obserwuje się podwyższone stężenia PRL (1,3–2,4) w porównaniu z grupą kontrolną ludzi zdrowych [19,22]. Z badań El Miedany i wsp. wynika, że stężenie PRL w surowicy chorych było 1,84 wyższe niż w grupie kontrol-

nej [15]. Nie znaleziono natomiast żadnych korelacji między poziomem PRL a objawami klinicznymi choroby czy obecnością autooprzeciwciał (ANA, RF, Ro, La) [15].

Obserwując chorych na twardzinę układową (TU) stwierdzono podwyższone stężenie PRL u chorych z dużą liczbą objawów choroby (co najmniej 9), w porównaniu z chorymi z mniej niż 9 objawami TU. Stężenie PRL korelowało dodatnio ze stężeniem sIL-2R i sVCAM [65].

Badano także rolę PRL w polimialgii reumatycznej. U większości pacjentów (ponad 80%) stężenie PRL w surowicy było prawidłowe i nie wykazano korelacji między stężeniem PRL a wskaźnikami stanu zapalnego (OB, CRP, IL-1ra, IL-2, sIL-2R, IL-6, sVCAM) [64]. Jednak u chorych z podwyższonym stężeniem PRL obserwowano istotnie większą liczbę typowych objawów polimialgii [64]. Wykazano też podwyższone stężenie PRL w surowicy chorych z objawami depresji w porównaniu z chorymi bez depresji. Wskazuje to, że wyższe stężenie PRL może wynikać z obniżonego nastroju, a to z kolei wpływa na liczbę objawów występujących w przebiegu polimialgii. Autorzy wnioskowali, że PRL nie stymuluje istotnie procesu zapalnego w polimialgii reumatycznej, natomiast podwyższone stężenie PRL może być objawem wtórnym, zależnym od stresu psychicznego [64].

### PIŚMIENNICTWO

- [1] Alcocer-Varela J., Aleman-Hoey D., Alarcon-Segovia D.: Interleukin-1 and interleukin-6 activities are increased in the cerebrospinal fluid of patients with CNS lupus erythematosus and correlate with local late T-cell activation markers. *Lupus*, 1992; 1: 111–117
- [2] Allen S.H., Sharp G.C., Wang G., Conley C., Takeda Y., Conroy S.E., Walker S.E.: Prolactin levels and antinuclear antibody profiles in women tested for connective tissue disease. *Lupus*, 1996; 5: 30–37
- [3] Alvarez-Nemegyei J., Cobarrubias-Cobbs A., Escalante-Triay F., Sosa-Munoz J., Miranda J.M., Jara L.J.: Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus*, 1998; 7: 414–419
- [4] Berezi I., Cosby H., Hunter T., Baragar F., McNeilly A.S., Friesen H.G.: Decreased bioactivity of circulating prolactin in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1987; 26: 433–436
- [5] Brennan P., Ollier B., Worthington J., Hajeer A., Silman A.: Are both genetic and reproductive associations with rheumatoid arthritis linked to prolactin? *Lancet*, 1996; 348: 106–109
- [6] Buskila D., Berezin M., Gur H., Lin H.C., Alosachie I., Terryberry J.W., Barka N., Shen B., Peter J.B., Shoenfeld Y.: Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *J. Autoimmun.*, 1995; 8: 415–424
- [7] Buskila D., Lorber M., Neumann L., Flusser D., Shoenfeld Y.: No correlation between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1996; 23: 629–632
- [8] Cesario T., Yousefi S., Carandang G., Sadati N., Le J., Vaziri N.: Enhanced yields of gamma interferon in prolactin treated human peripheral blood mononuclear cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1994; 205: 89–95
- [9] Chikanza I.C., Petrou P., Chrousos G., Kingsley G., Panayi G.S.: Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. *Br. J. Rheumatol.*, 1993; 32: 445–448
- [10] Chikanza I.C., Petrou P., Kingsley G., Chrousos G., Panayi G.S.: Defective hypothalamic responses to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1992; 35: 1281–1288
- [11] Cruz J., Avina-Zubieta A., Martinez de la Escalera G., Clapp C., Lavallo C.: Molecular heterogeneity of prolactin in the plasma of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2001; 44: 1331–1335
- [12] Cutolo M., Balleari E., Giusti M., Monachesi M., Accardo S.: Sex hormone status in women suffering from rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1986; 13: 1019–1023
- [13] Dostal C., Marek J., Moszkorzowa L., Lacinova Z., Musilova L., Zvarova J.: Effects of stress on serum prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002; 966: 247–251
- [14] Eijsbouts A.M., van den Hoogen F.H., Laan R.F., Sweep C.G., Hermus A.R., van de Putte L.B.: Decreased prolactin response to hypoglycemia in patients with rheumatoid arthritis: correlation with disease activity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 433–437
- [15] El Miedany Y.M., 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
- [16] Eulry F., Mayaudon H., Lechevalier D., Bauduceau B., Ariche L., Ouakil H., Crozes P., Magnin J.: Treatment of rheumatoid psoriasis with bromocriptine. *Presse Med.*, 1995; 24: 1624–1644
- [17] Funachi M., Ikoma S., Enomoto H., Sugiyama M., Ohno M., Hamada K., Kanamaru A.: Prolactin modulates the disease activity of systemic lupus erythematosus accompanied by prolactinoma. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998; 16: 479–482
- [18] Garcia M., Colombani-Vidal M.E., Zylbersztein C.C., Testi A., Marcos J., Arturi A., Babini J., Scaglia H.E.: Analysis of molecular heterogeneity of prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004; 13: 575–583
- [19] Gutierrez M.A., Anaya J.M., Scopelitis E., Citera G., Silveira L.H., Espinoza L.R.: Hyperprolactinemia in primary Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994; 53: 425–428
- [20] Gutierrez M.A., Molina J.F., Jara L.J., Cuellar M.L., Garcia C., Gutierrez-Urena S., Gharavi A., Espinoza L.R.: Prolactin and systemic lupus erythematosus: prolactin secretion by SLE lymphocytes and proliferative (autocrine) activity. *Lupus*, 1995; 4: 348–352
- [21] Gutierrez M.A., Molina J.F., Jara L.J., Garcia C., Gutierrez-Urena S., Cuellar M.L., Gharavi A., Espinoza L.R.: Prolactin-induced immunoglobulin and autoantibody production by peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus and normal individuals. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996; 109: 229–235
- [22] Haga H.J., Rygh T.: The prevalence of hyperprolactinemia in patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.*, 1999; 26: 1291–1295

- [23] Hedman M., Nilsson E., de la Torre B.: Low blood and synovial fluid levels of sulphoconjugated steroids in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1992; 10: 25–30
- [24] Hiestand P.C., Mekler P., Nordmann R., Grieder A., Permmongkol C.: Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986; 83: 2599–2603
- [25] Hooghe R., Dogusan Z., Martens N., Velkeniers B., Hooghe-Peters E.L.: Effects of prolactin on signal transduction and gene expression: possible relevance for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001; 10: 719–727
- [26] Hrycek A.: Udział prolaktyny w zjawiskach odpornościowych. *Wiadomości Lekarskie*, 1998; 51: 226–233
- [27] Imrich R.: The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic diseases (minireview). *Endocrine Regulations*, 2002; 36: 95–106
- [28] Jacobi A.M., Rohde W., Ventz M., Riemekasten G., Burmester G.R., 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
- [29] Jacobi A.M., Rohde W., Volk H.D., Dorner T., Burmester G.R., Hiepe F.: Prolactin enhances the *in vitro* production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus but not from healthy controls. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001; 60: 242–247
- [30] Jara L.J., Gómez-Sánchez C., Espinoza L.R.: Prolactin in primary fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1991; 18: 480–481
- [31] Jara L.J., Gomez-Sanchez C., Silveira L.H., Martinez-Osuna P., Vasey F.B., Espinoza L.R.: Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus (SLE): association with disease activity. *Am. J. Med. Sci.*, 1992; 303: 222–226
- [32] Jara L.J., Irigoyen L., Ortiz M.J., Zazueta B., Bravo G., Espinoza L.R.: Prolactin and interleukin-6 in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Clin. Rheum.*, 1998; 17: 110–114
- [33] Jara L.J., Lavalle C., Fraga A., Gomez-Sanchez C., Silveira L.H., Martinez-Osuna P., Germain B.F., Espinoza L.R.: Prolactin immunoregulation, and autoimmune diseases. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1991; 20: 273–284
- [34] Jara L.J., Silveira L.H., Cuellar M.L., Pineda C.J., Scopelitis E., Espinoza L.R.: Hyperprolactinemia in Reiter's syndrome. *J. Rheumatol.*, 1994; 21: 1292–1297
- [35] Jara L.J., Vera-Lastra O., Miranda J.M., Alcalá M., Alvarez-Nemegyei J.: Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001; 10: 748–756
- [36] Jara-Quezada L., Graef A., Lavalle C.: Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1991; 18: 349–353
- [37] Jorgensen C., Bressot N., Bologna C., Sany J.: Dysregulation of the hypothalamo-pituitary axis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1995; 22: 1829–1833
- [38] Kałużny M., Bolanowski M.: Hiperprolaktynemia: przyczyny, objawy kliniczne i możliwości terapeutyczne. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 20–27
- [39] Kelly P., Ali S., Rozakis M., Goujon L., Nagano M., Pellegrini I., Gould D., Djiane J., Ederly M., Finidori J.: The growth hormone/prolactin receptor family. *Recent Prog. Horm. Res.*, 1993; 48: 123–164
- [40] Lahita R.G.: Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2000; 26: 951–968
- [41] Larrea F., Martínez-Castillo A., Cabrera V., Alcocer-Varela J., Queipo G., Carino C., Alarcon-Segovia D.: A bioactive 60-kilodalton prolactin species is preferentially secreted in cultures of mitogen-stimulated and nonstimulated peripheral blood mononuclear cells from subjects with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 3664–3669
- [42] Lavalle C., Loyo E., Paniagua R., Bermudez J.A., Herrera J., Graef A., Gonzalez-Barcelona D., Fraga A.: Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1987; 14: 268–272
- [43] Leanos A., Pascoe D., Fraga A., Blanco-Favela F.: Anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia. *Lupus*, 1998; 7: 398–403
- [44] Leanos-Miranda A., Pascoe-Lira D., Chavez-Rueda K., Blanco-Favela F.: Antiprolactin antibodies in systemic lupus erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J. Rheumatol.*, 2001; 28: 1546–1553
- [45] Linker-Israeli M., Deans R.J., Wallace D.J., Prehn J., Ozeri-Chen T., Klinenberg J.R.: Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J. Immunol.*, 1991; 147: 117–123
- [46] Martin T.L., Kim M., Malarkey W.B.: The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985; 60: 855–858
- [47] Mateo L., Nolla J.M., Bonnin M.R., Navarro M.A., Roig-Escofet D.: High serum prolactin levels in men with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1998; 25: 2077–2082
- [48] McCain G., Tilbe K.S.: Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol. Suppl.*, 1989; 19: 154–157
- [49] McMurray R.W., Allen S.H., Braun A.L., Rodriguez F., Walker S.E.: Longstanding hyperprolactinemia associated with systemic lupus erythematosus: possible hormonal stimulation of an autoimmune disease. *J. Rheumatol.*, 1994; 21: 843–850
- [50] McMurray R.W., Weidensaul D., Allen S.H., Walker S.E.: Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1995; 22: 2084–2091
- [51] Mellai M., Giordano M., D'Alfonso S., Marchini M., Scorza R., Giovanna Danieli M., Leone M., Ferro I., Liguori M., Trojano M., Ballerini C., Massacesi L., Cannoni S., Bomprezzi R., Momigliano-Richiardi P.: Prolactin and prolactin receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Hum. Immunol.*, 2003; 64: 274–284
- [52] Miranda J.M., Prieto R.E., Paniagua R., Garcia G., Amato D., Barile L., Jara L.J.: Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus*, 1998; 7: 387–391
- [53] Nagy E., Chalmers I.M., Baragar F.D., Friesen H.G., Berzci I.: Prolactin deficiency in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1991; 18: 1662–1668
- [54] Neidhart M.: Elevated serum prolactin or elevated prolactin/cortisol ratio are associated with autoimmune processes in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *J. Rheumatol.*, 1996; 23: 476–481
- [55] Neil J.D.: Prolactin secretion and its control. W: *The Physiology of Reproduction*, red.: Knobil E., Neil J.D., Raven, New York 1988, 1379–1390
- [56] Nyberg F., Isacson C.A., Brostedt E., Roos P.: Characterization of prolactin immunoreactivity in human cerebrospinal fluid. *Brain Res.*, 1990; 506: 129–132
- [57] Pacilio M., Migliaresi S., Meli R., Ambrosolo L., Bigliardo B., Di Carlo R.: Elevated bioactive levels in systemic lupus erythematosus-association with disease activity. *J. Rheumatol.*, 2001; 28: 2216–2221
- [58] Peeva E., Grimaldi C., Spatz L., Diamond B.: Bromocriptine restores tolerance in estrogen-treated mice. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 1373–1379
- [59] Peeva E., Venkatesh J., Michael D., Diamond B.: Prolactin as a modulator of B Cell function: implications for SLE. *Biomem. Pharmacother.*, 2004; 58: 310–319
- [60] Ram S., Blumberg D., Newton P., Anderson N.R., Gama R.: Raised serum prolactin in rheumatoid arthritis: genuine or laboratory artefact? *Rheumatology*, 2004; 43: 1272–1274
- [61] Rovensky J., Jurankova E., Rauova L., Blazickova S., Lukac J., Veselkova Z., Jezova D., Vigas M.: Relationship between endocrine, immune, and clinical variables in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1997; 24: 2330–2334
- [62] Spangelo B.L., Judd A.M., Isacson P.C., MacLeod R.M.: Interleukin-6 stimulates anterior pituitary hormone release *in vitro*. *Endocrinology*, 1989; 125: 575–577
- [63] Stevens A., Ray D., Alansari A., Hajeer A., Thomson W., Donn R., Ollier W.E., Worthington J., Davis J.R.: Characterization of a prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2001; 44: 2358–2366
- [64] Straub R.H., Georgi J., Helmke K., Vaith P., Lang B.: 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
- [65] Straub R.H., Zeuner M., Lock G., Schölmerich J., Lang B.: High prolactin and low dehydroepiandrosterone sulphate serum levels in patients with severe systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.*, 1997; 36: 426–432
- [66] Vera-Lastra O., Jara L.J., Espinoza L.R.: Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity Rev.*, 2002; 1: 360–364

- [67] Vera-Lastra O., Mendez C., Jara L.J., Cisneros M., Medina G., Ariza R., Espinoza L.R.: Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment. *J. Rheumatol.*, 2003; 30: 2140–2146
- [68] Walker S.E., McMurray R.W., Houry J.M., Allen S.H., Keisler D., Sharp G.C., Schlechte J.A.: Effects of prolactin in stimulating disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998; 840: 762–772
- [69] Walker S.E., Smarr K.L., Parker J.C., Weidensaul D.N., Nelson W., McMurray R.W.: Mood states and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus treated with bromocriptine. *Lupus*, 2000; 9: 527–533
- [70] Wilder R.: Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 1995; 13: 307–338
- [71] Zoli A., Lizzio M.M., Ferlisi E.M., Massafra V., Mirone L., Barini A., Scuderi F., Bartolozzi F., Magaro M.: ACTH, cortisol and prolactin in active rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2002; 21: 289–293