



Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari
Salut Mental

IMPLICACIONS ETIOPATOGENÈNIQUES I PRONÒSTIQUES DE LA PROLACTINA EN TRASTORNS PSICÒTICS

Itziar Montalvo Aguirrezabala
Psiquiatra. Hospital Universitari Parc Taulí Sabadell

*Jornada de Cloenda de la Societat Catalana Psiquiatria i Salut Mental
4-5 Juny 2015*

ÍNDEX

Fisiologia de la prolactina

- Generalitats
- Funcions biològiques
- Regulació
- Causes de hiperprolactinèmia
- Efectes de la hiperprolactinèmia

Prolactina als trastorns psicòtics

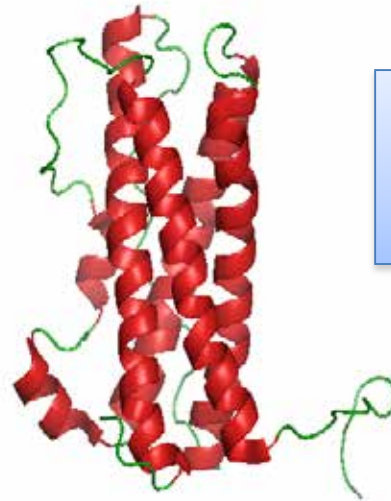
PROLACTINA: Generalitats

HORMONA PEPTÍDICA

CODIFICAT EN GEN
LOCALITZAT EN CR.6

FORMA MADURA CONTÉ
199 AMINOÀCIDS (199kDa)

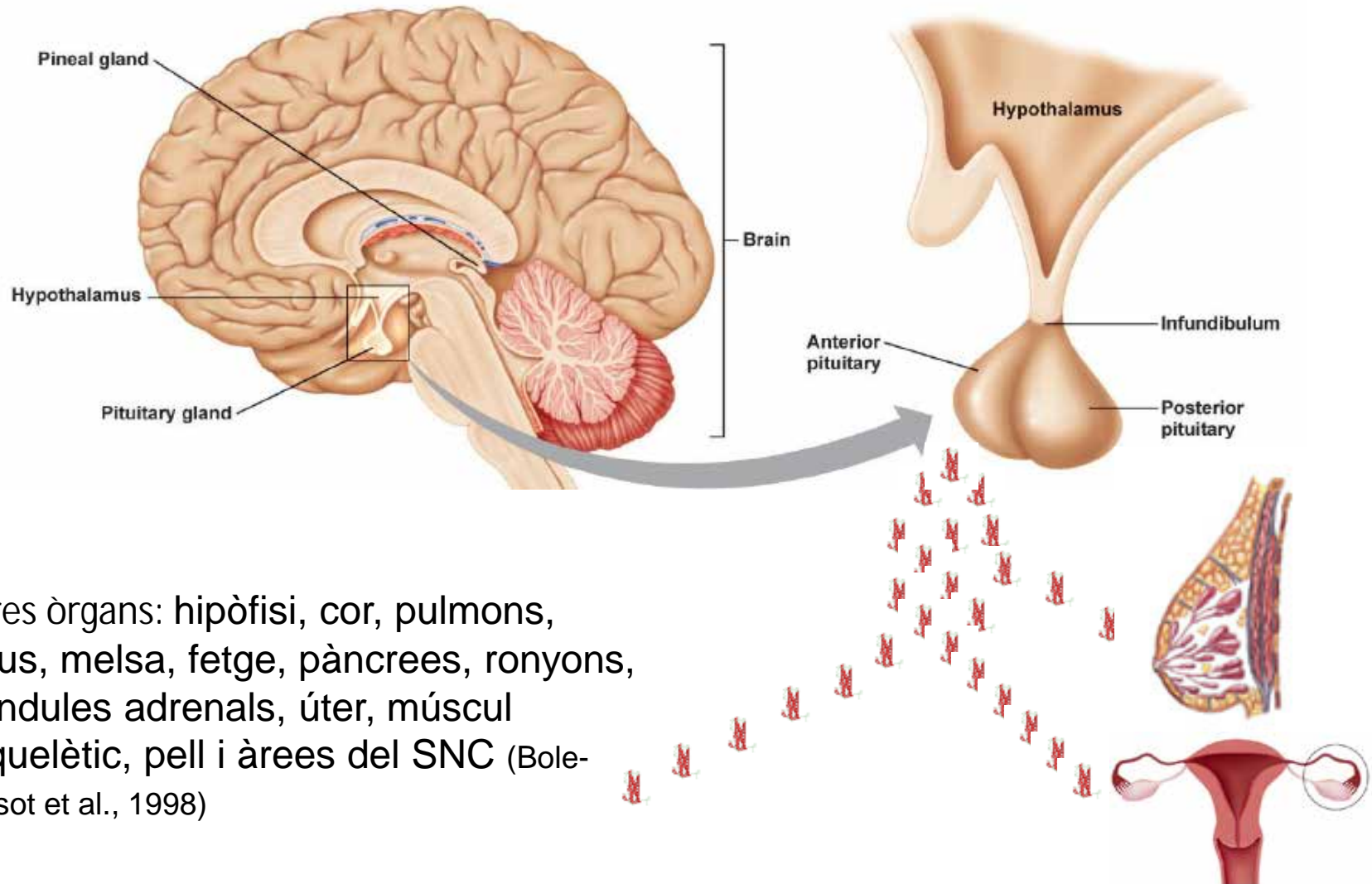
PRODUÏDA I SECRETADA
PER LA HIPÒFISI ANTERIOR



SECRECIÓ PULSÀTIL
FLUCTUACIONS CIRCADIANES
(pic durant la fase REM del son)

ESTÍMULS FISIOLÒGICS:
Succió, estrès

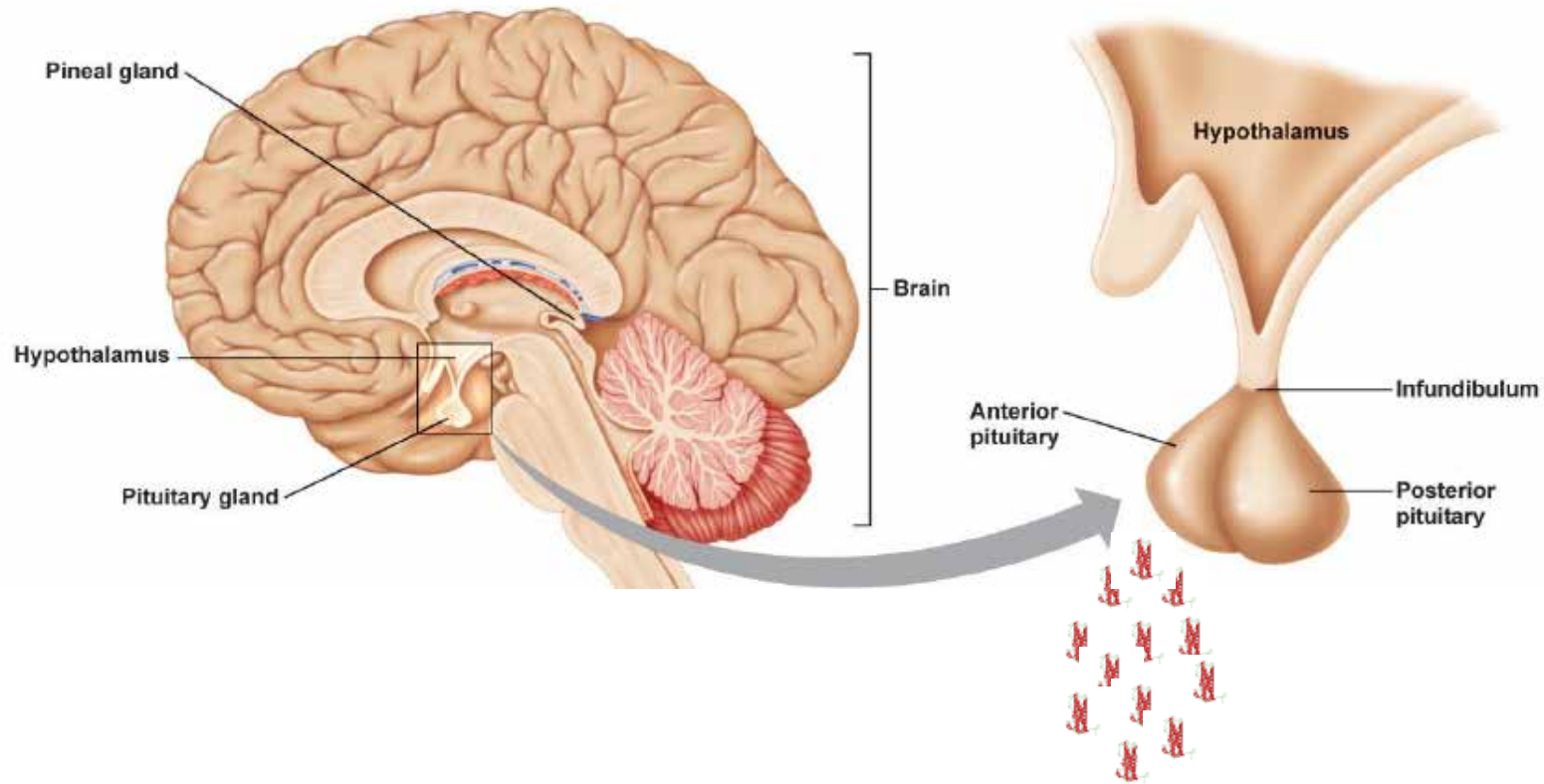
PROLACTINA: Funcions



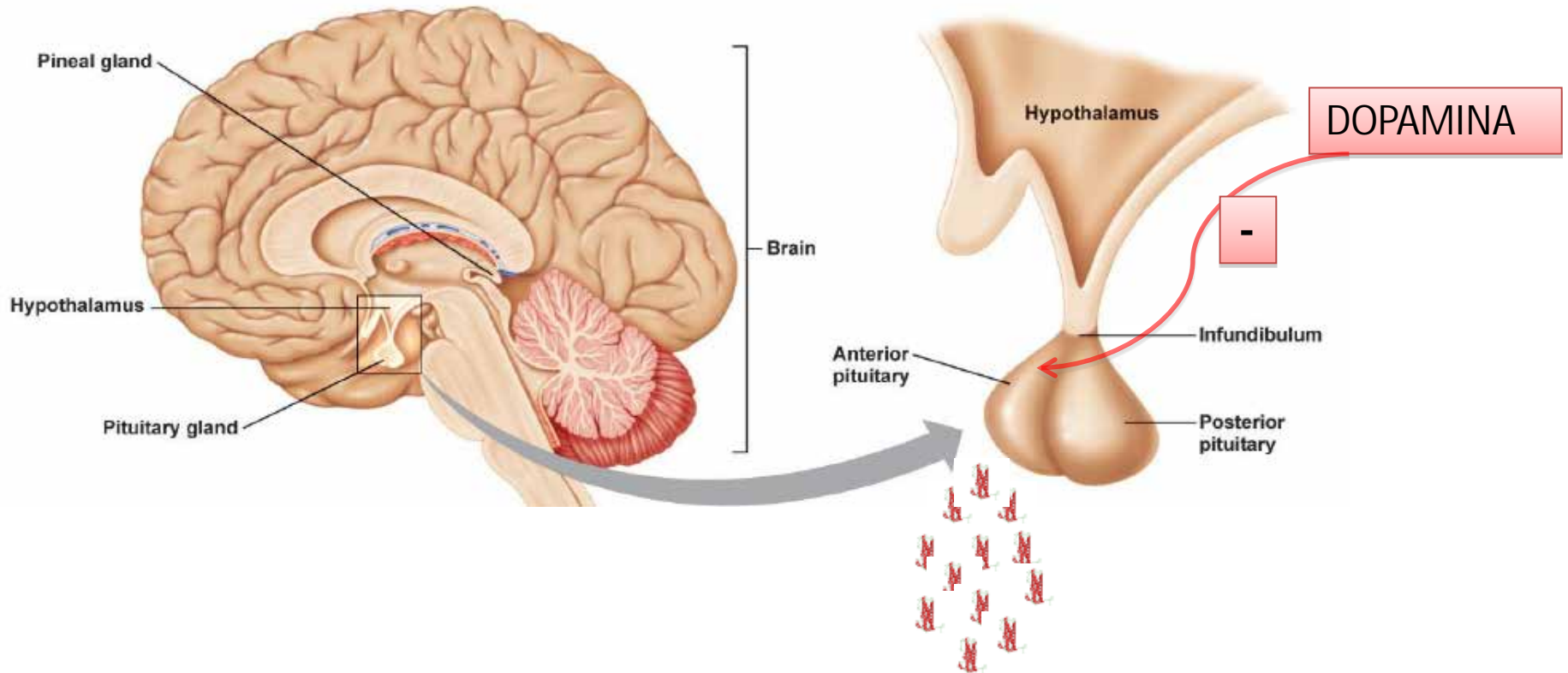
Altres òrgans: hipòfisi, cor, pulmons, timus, melsa, fetge, pàncrees, ronyons, glàndules adrenals, úter, múscul esquelètic, pell i àrees del SNC (Bole-Feysot et al., 1998)

ÓRGANO	EFECTOS
Glándula mamaria	Regula el desarrollo y crecimiento celular, aumenta la síntesis de proteínas y carbohidratos de la leche , <u>estimula la lactogénesis, regula el tránsito de IgA a través del epitelio celular.</u>
Hígado, riñón, piel, páncreas, hipófisis, Sist. inmunológico, líneas celulares tumorales de glándula mamaria y de linfocitos Nb2.	Desarrollo y crecimiento celular, contribuye a la progresión del cáncer.
Gónadas	Acciones luteotrópicas y luteolíticas, inhibe la esteroidogénesis, estimula síntesis de receptores para gonadotropinas
Hipotálamo	Estimula el recambio de dopamina, <u>disminuye la secreción de GnRH</u>
Páncreas	Estimula la proliferación, aumenta la actividad de las célula β para la secreción de insulina.
Próstata	Estimula la proliferación, aumenta IGF-1 y sus receptores y los receptores para andrógenos
Riñón, intestino, placenta	Regula el equilibrio de agua y electrolitos.
Sistema inmunológico: Células NK Granulocitos Linfocitos Monocitos	Contribuye a la proliferación, la diferenciación y la respuesta LAK, estimula la síntesis de IFN- γ . Estimula la expresión del gen de IRF-1 y la síntesis de la iNOS. Estimula la inmunidad celular, la proliferación, la síntesis de IFN- γ , de IL-2 y sus receptores, inhibe la apoptosis, regula la síntesis de la iNOS, estimula la expresión del gen de IRF-1. Induce la diferenciación y estimula la efectividad de presentación del antígeno, regula a la alta los receptores para GM-CSF.

PROLACTINA: Regulació

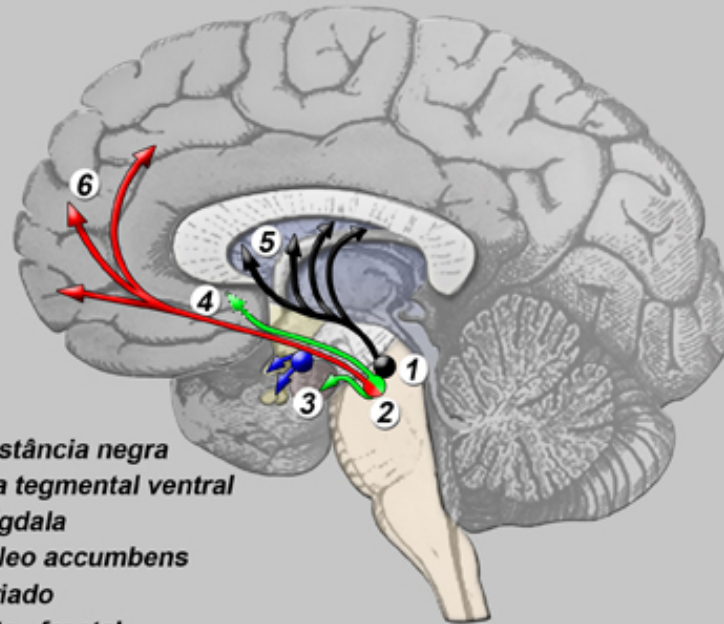
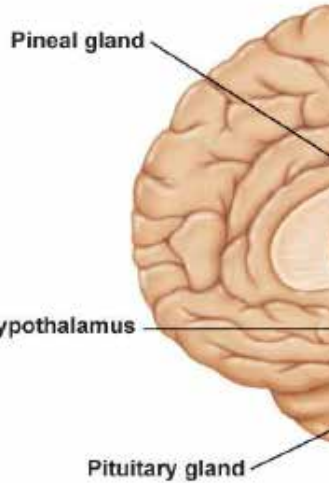


PROLACTINA: Regulació

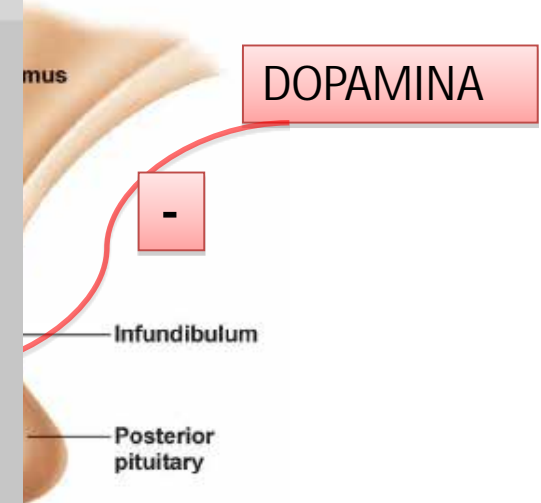


PROLACTINA: Regulació

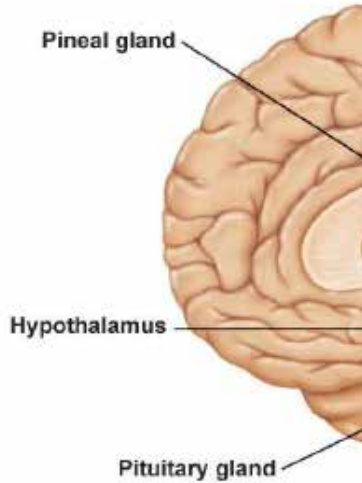
VIAS DOPAMINÉRGICAS



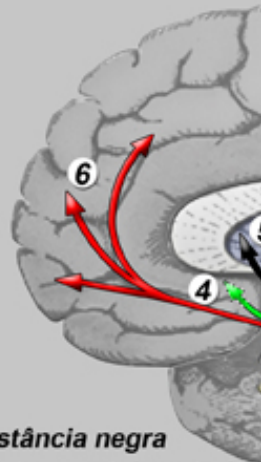
- Via dopaminérgica nigro-estriatal
- Via dopaminérgica tuberoinfundibular
- Via dopaminérgica mesocortical
- Via dopaminérgica mesolímbica



PROLACTINA: Regulació

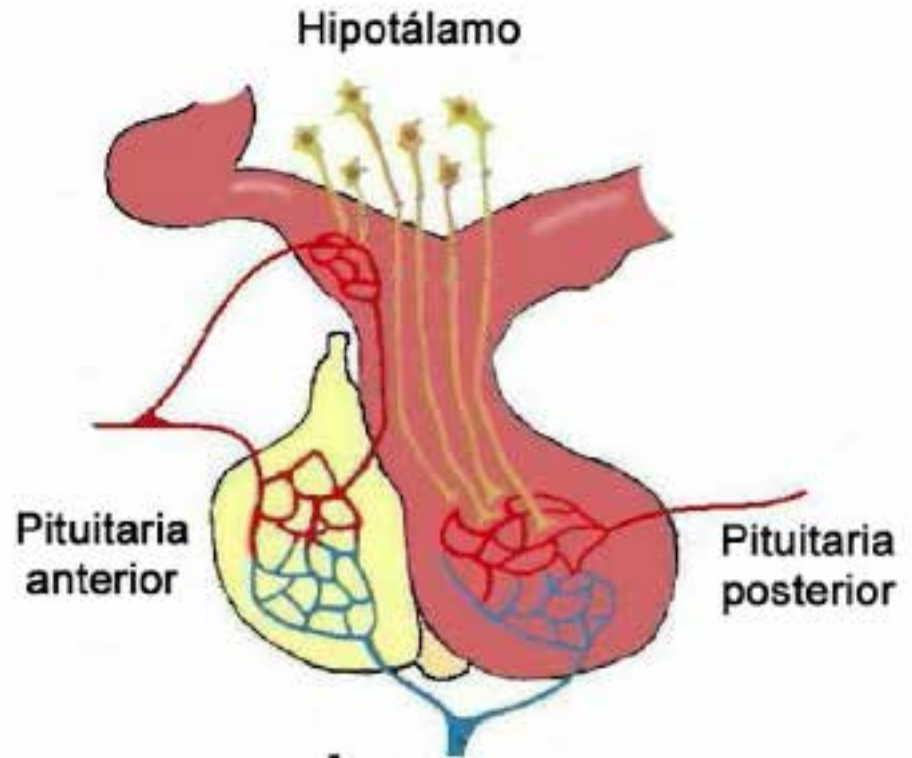


VIAS DOPA

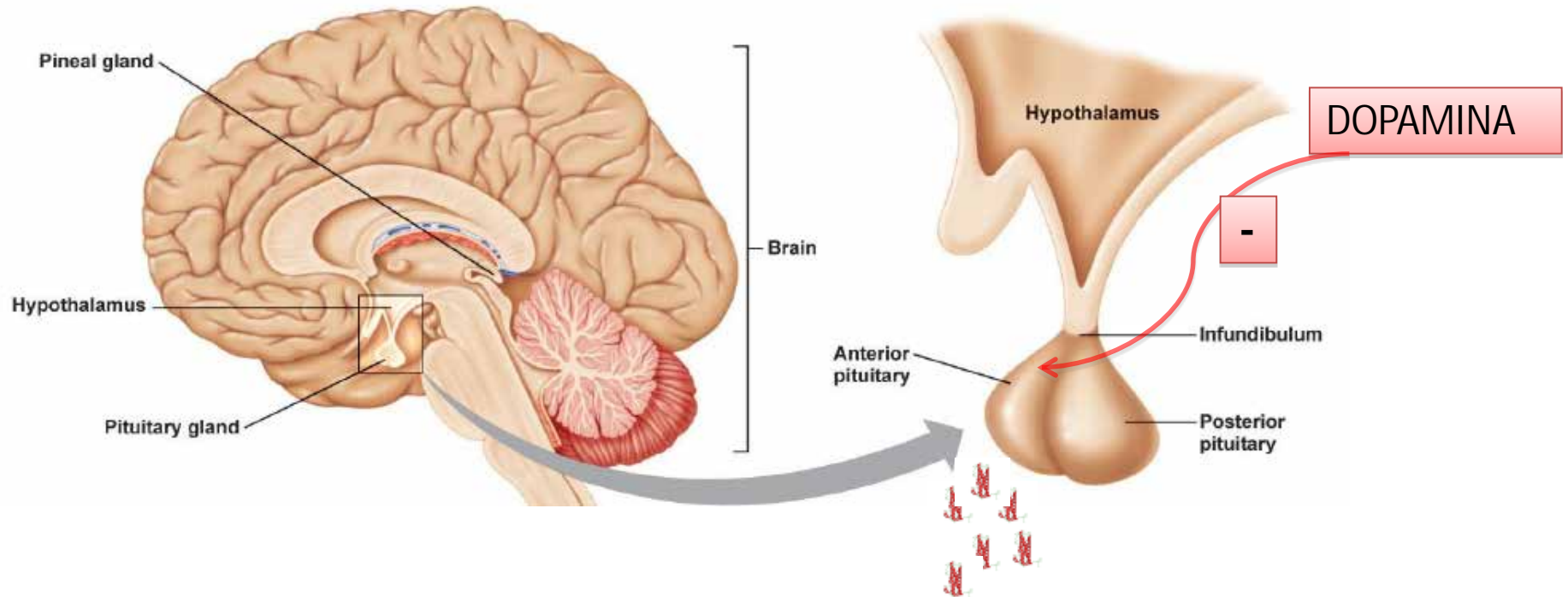


- 1- Substància negra
- 2- Àrea tegmental ventral
- 3- Amígdala
- 4- Núcleo accumbens
- 5- Estriado
- 6- Còrtex frontal

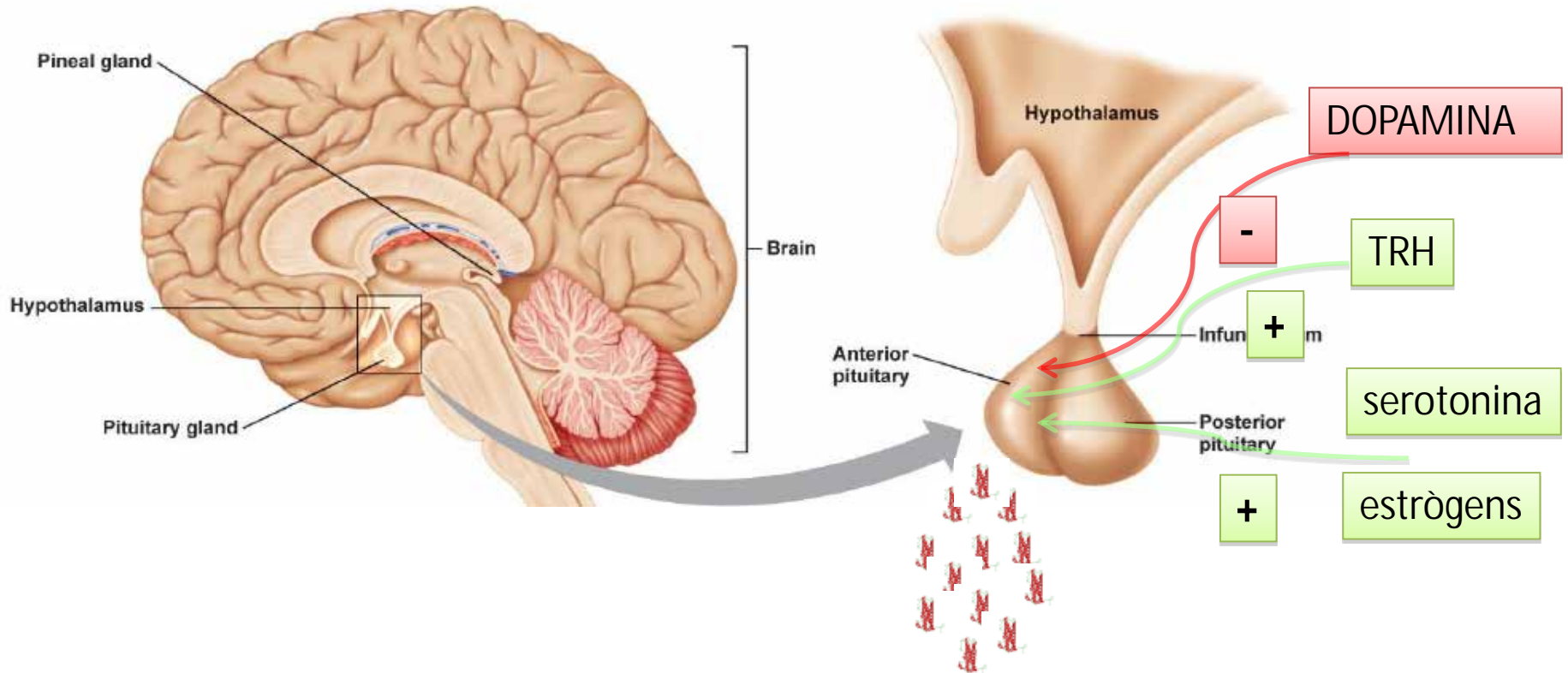
- Via dopaminérgica nigro-estriatal
- Via dopaminérgica tuberoinfundibular
- Via dopaminérgica mesocortical
- Via dopaminérgica mesolímbica



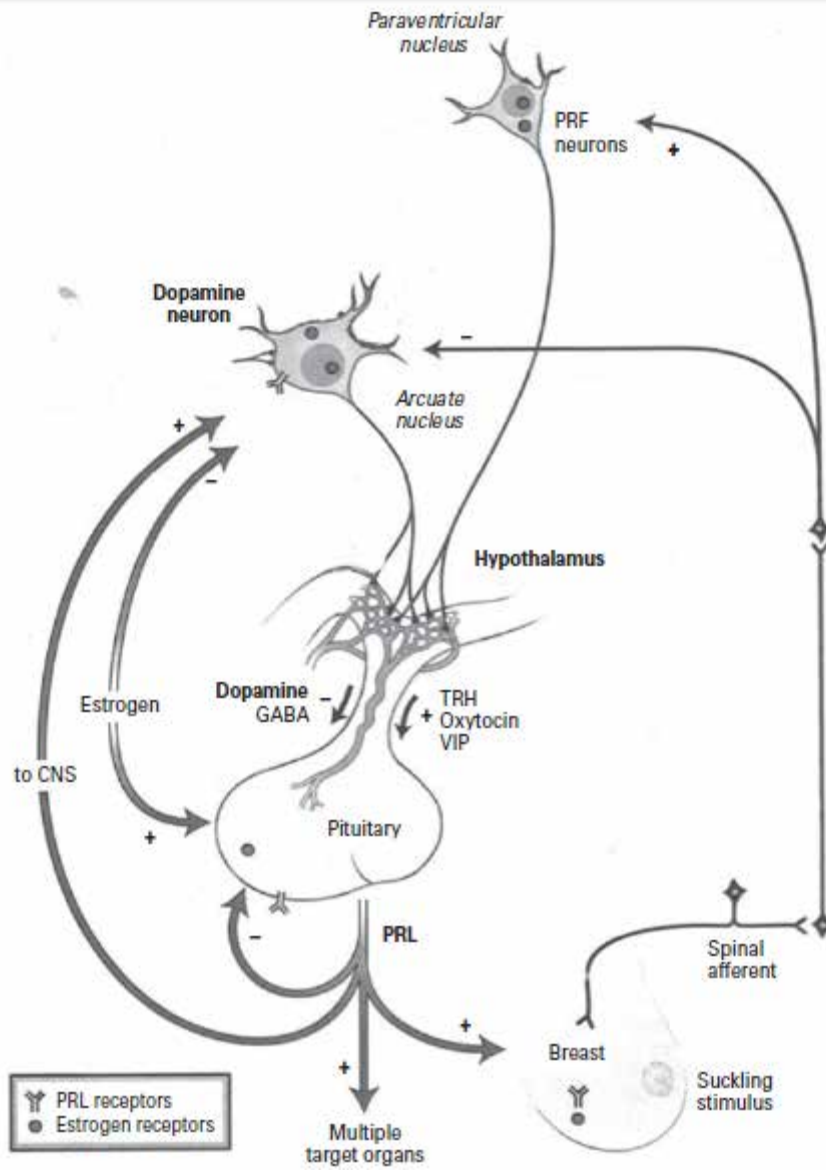
PROLACTINA: Regulació



PROLACTINA: Regulació



PROLACTINA: Regulació



VALORS NORMALS DE PROLACTINA SÈRICA:



2 – 18 ng/mL (45 – 375 mU/L)



2 – 30 ng/mL (59 – 619 mU/L)

HIPERPROLACTINÈMIA: Causes

Fisiològiques:

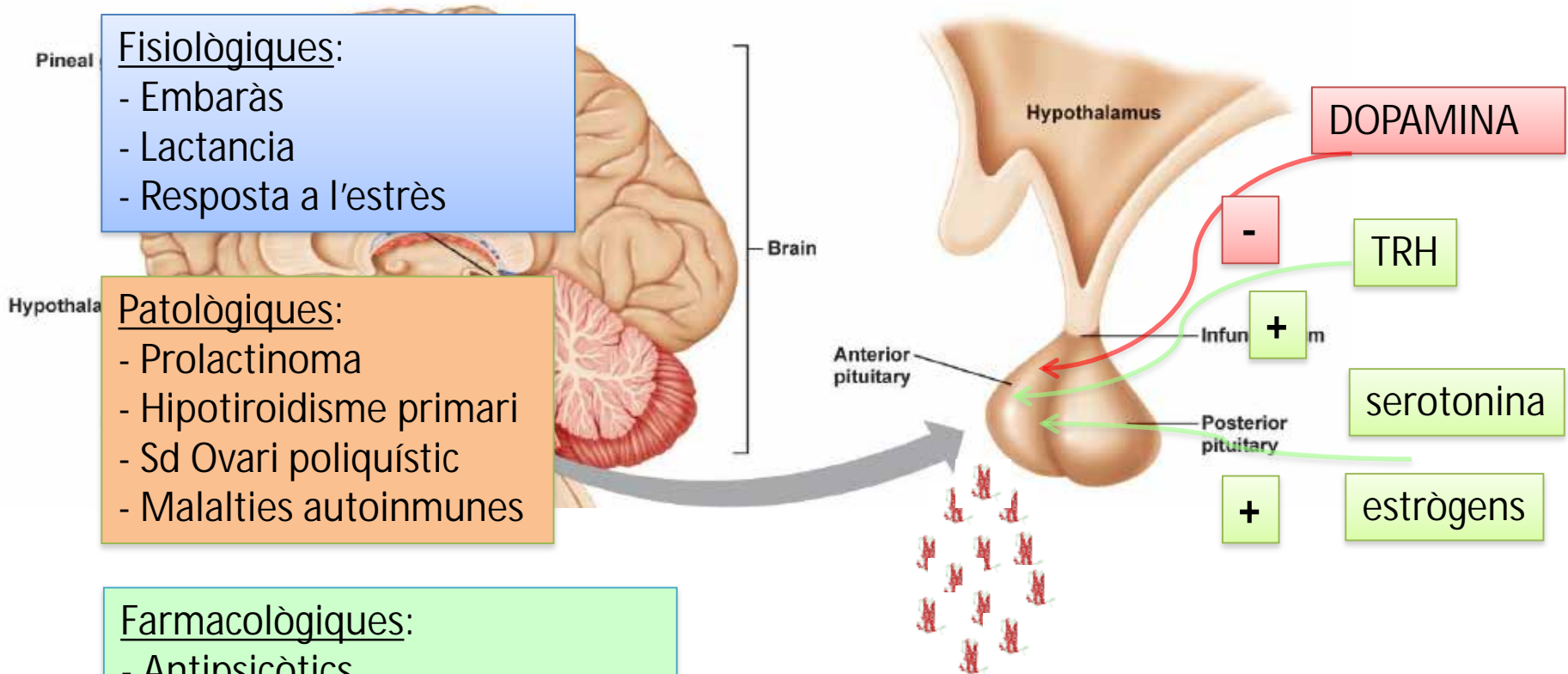
- Embaràs
- Lactància
- Resposta a l'estrès

Patològiques:

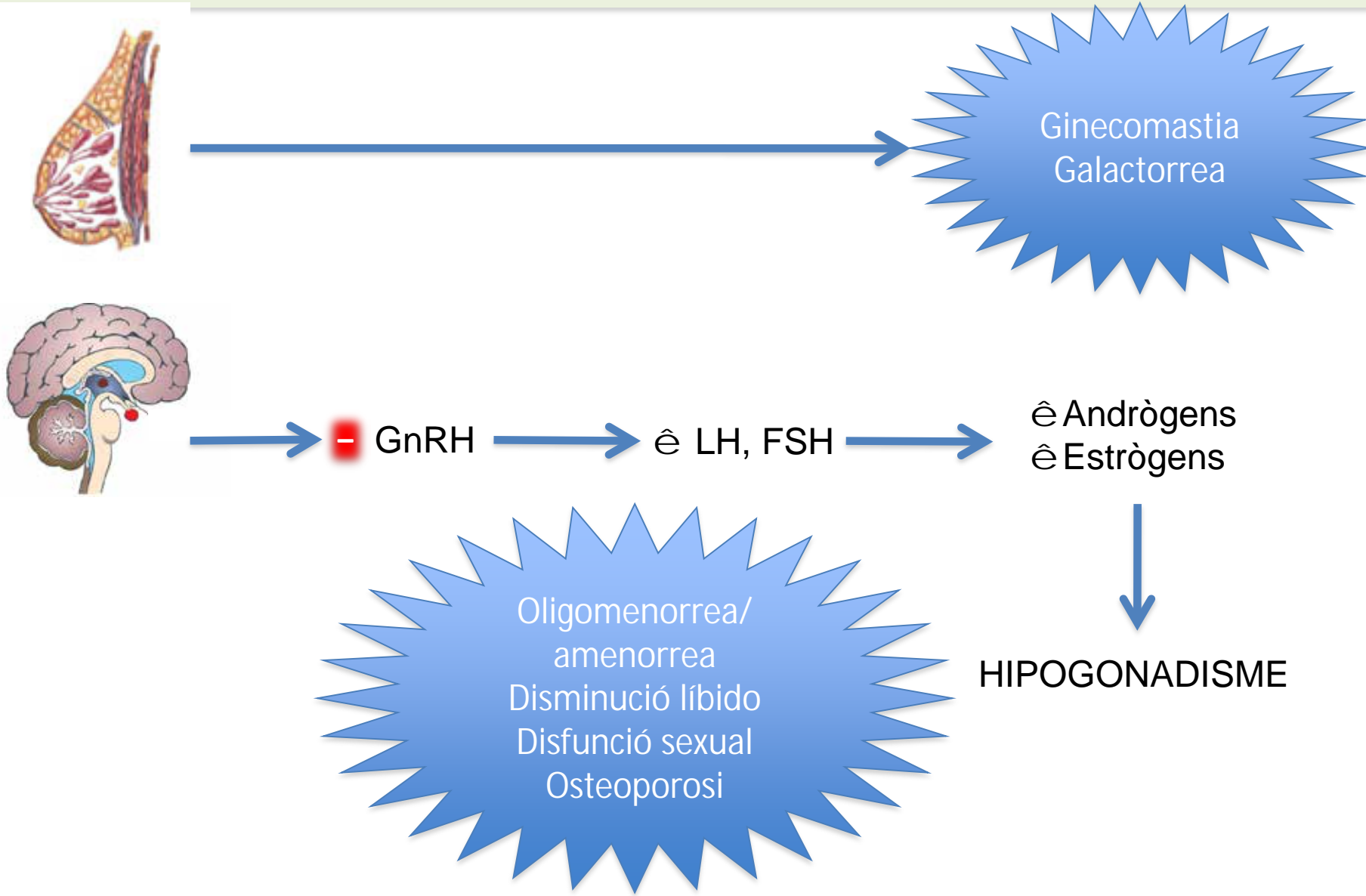
- Prolactinoma
- Hipotiroidisme primari
- Sd Ovari poliquístic
- Malalties autoimmunes

Farmacològiques:

- Antipsicòtics
- Antidepressius (ADT, IMAO)
- Estrògens exògens
- Antihipertensius (verapamilo, reserpina)



HIPERPROLACTINÈMIA: Efectes



HIPERPROLACTINÈMIA: Altres efectes

European Heart Journal Advance Access published July 26, 2012



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehs233

CLINICAL RESEARCH

Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality

Robin Haring^{1,*}, Nele Friedrich¹, Henry Völzke², Ramachandran S. Vasan^{3,4},
Stephan B. Felix⁵, Marcus Dörr⁵, Henriette E. Meyer zu Schwabedissen⁶,
Matthias Nauck¹, and Henri Wallaschofski¹

¹Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Strasse, Greifswald 17475, Germany; ²Institute for Cor
Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany; ³Preventive Medicine and Epidemiology Section, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA;
Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study, Framingham, USA; ⁴Department of Cardiology, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany; and ⁵
Pharmacology, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

Can J Psychiatry. 2001 Nov;46(9):829-34.

Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved?

Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejias MA, Hernández L.

Department of Physiology, Los Andes University Medical School, Mérida, Venezuela.

European Neuropsychopharmacology (2008) 18, 667–672



ELSEVIER


www.elsevier.com/locate/euroneuro



Increased incidence of autoimmune thyroiditis in patients with antipsychotic-induced hyperprolactinemia

Burç Ç. Poyraz*, Cana Aksoy, İbrahim Balcıoğlu

Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Psychiatry, Aksaray, 34301, Istanbul, Turkey

 *Breast Cancer Research and Treatment* 79: 241–252, 2003.
© 2003 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.

Report

Prolactin overexpression by MDA-MB-435 human breast cancer cells accelerates tumor growth

Karen Liby, Bonnie Neltner, Lisa Mohamet, Lindsey Menchen, and Nira Ben-Jonathan
Department of Cell Biology, University of Cincinnati Medical School, Cincinnati, OH, USA

Hormones and Cognitive Functioning During Late Pregnancy and Postpartum: A Longitudinal Study

Jessica F. Henry and Barbara B. Sherwin
McGill University

Table 4
Mean (±SD) Serum and Saliva Hormone Levels

	Visit 1		Visit 2	
	Pregnancy (<i>n</i> = 55)	Controls (<i>n</i> = 21)	Pregnancy (<i>n</i> = 55)	Controls (<i>n</i> = 21)
E ₂ (pmol/L)	82,357.8 (52,879.3)*†	443.9 (433.3)	104.9 (91.7)†	376.5 (282.4)
P (nmol/L)	851.3 (320.1)*†	17.8 (20.4)	4.02 (6.76)†	13.5 (15.8)
T (nmol/L)	2.63 (0.98)*†	0.87 (0.53)	0.57 (0.28)†	1.07 (0.39)
FAI	0.8 (0.4)*†	1.9 (1.2)*	1.5 (1.3)†	2.6 (1.1)
PRL (ug/L)	199.6 (79.2)*†	11.7 (10.1)	44.2 (35.7)†	10.7 (4.4)
CORT AUC _g	14.7 (5.9)*†	11.1 (4.9)	9.3 (3.7)	11.4 (4.6)
CORT AUC _i	1.2 (2.8)	1.9 (2.9)	0.9 (1.7)	1.9 (2.4)
SHBG (nmol/L)	336.6 (81.6)*†	53.6 (21.3)	49.8 (23.2)	47.8 (19.7)

Note. E₂ = estradiol; P = progesterone; T = testosterone; FAI = free androgen index; PRL = prolactin; CORT AUC_g = cortisol area under the curve ground; CORT AUC_i = cortisol area under the curve increase; SHBG = sex hormone binding globulin.

† *p* < .001 Pregnancy compared with controls during same visit. * *p* < .001 Visit 1 compared with Visit 2 within groups.

Items

Rey AVLT delayed recall
Rey AVLT immediate recall
Rey AVLT trial 5
Rey AVLT total recognition
Rey AVLT trial 1
Paired Associates immediate
Paired associates delayed
Block design
Mental rotations
Spatial span backward
Tower of London
Logical memory delayed
Logical memory immediate
Letter-number sequencing
Digit span backward
Digit symbol
Cancellation

To our knowledge, this is the first study to find a relationship between PRL levels and cognitive functioning in young healthy pregnant women. The negative linear association between PRL levels and Executive Function scores suggests that higher levels of PRL are detrimental to executive function abilities. The negative



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Behavioural Brain Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbr

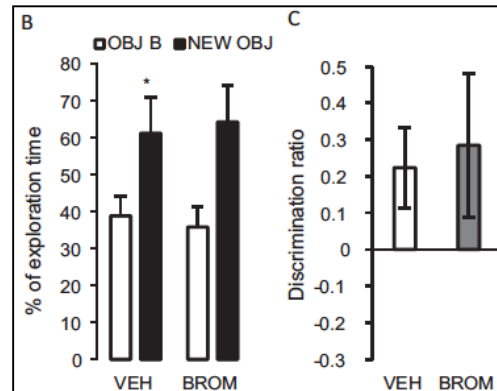
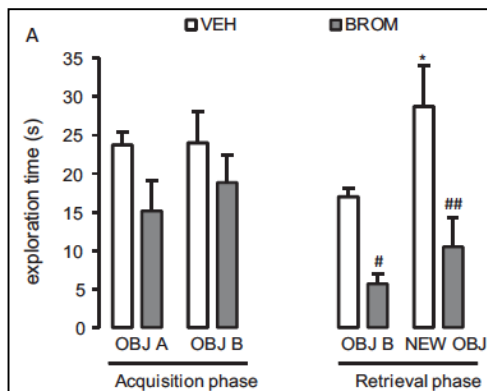
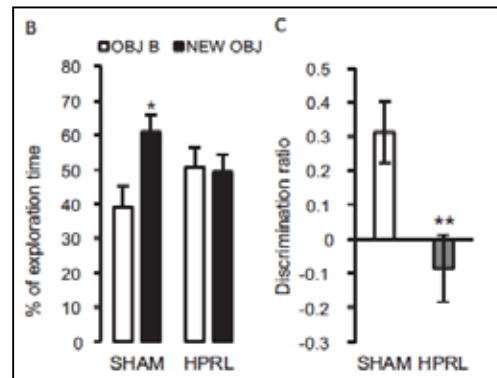
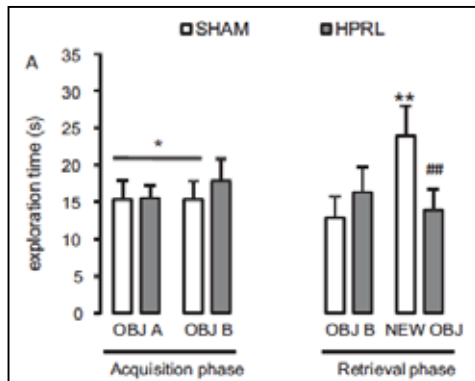
Research report

Hyperprolactinemia impairs object recognition without altering spatial learning in male rats

Luz Torner^{a,*}, Eréndira Tinajero^a, Naima Lajud^a, Andrés Quintanar-Stéphano^b, Esther Olvera-Cortés^a

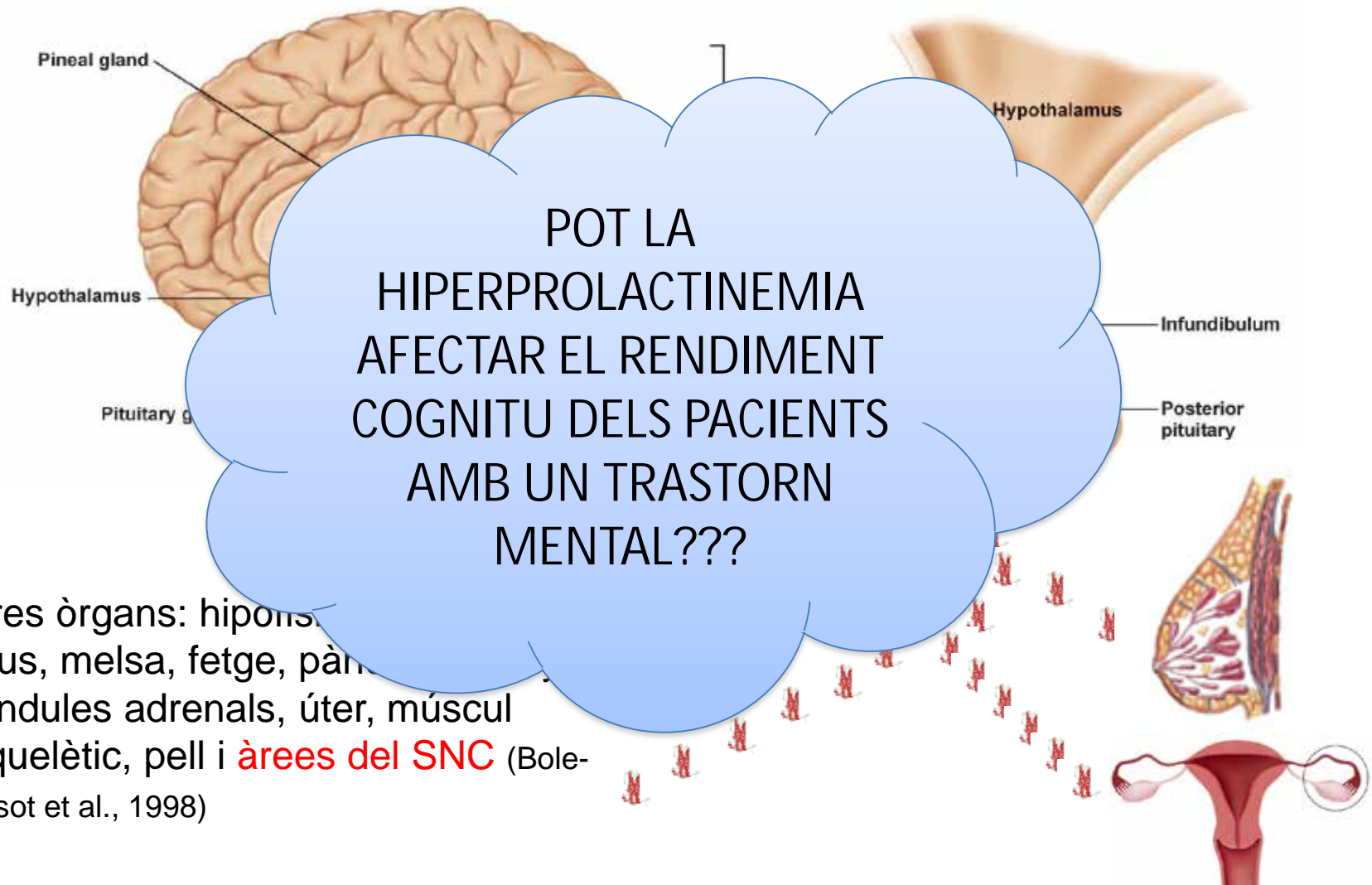
^a Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Morelia, Michoacán, Mexico

^b Centro de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, Mexico



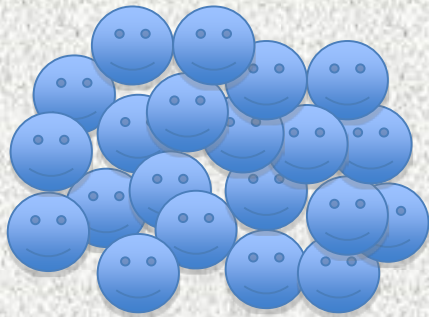
confirmed that HPRL rats were unable to discriminate a familiar object compared to SHAM group (Student's *t*-test, $p < 0.01$; Fig. 2B). This result confirmed the differences observed for exploration time, and it clearly indicates that high systemic levels of PRL impair object recognition.

RECEPTORS PROLACTINA



Altres òrgans: hipòfisi, timus, melsa, fetge, pàncrees, glàndules adrenals, úter, múscul esquelètic, pell i **àrees del SNC** (Bole-Feysot et al., 1998)

... en pacients psicòtics també??



55 PEP

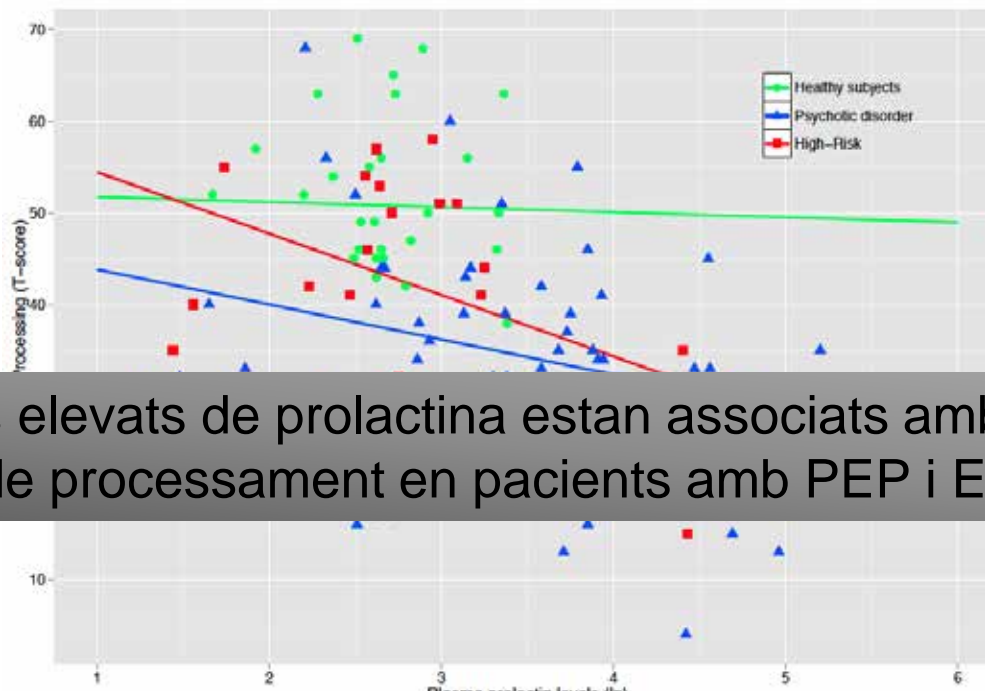


**MATRICES Consensus
Cognitive Battery**

Cognitive Domain	Neuropsychological test
Speed of Processing	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-Symbol Coding Category Fluency-Animal naming Trail Making Test Part A
Attention and vigilance	Continuous Performance Test- Identical Pairs
Working memory	WMS-III Spatial Span University of Maryland Letter-Number Span
Verbal learning	Hopkins Verbal Learning Test-Revised
Visual learning	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
Reasoning and problem solving	Neuropsychological Assessment Battery-Mazes
Social cognition	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test-Managing Emotions

Increased Prolactin Levels Are Associated with Impaired Processing Speed in Subjects with Early Psychosis

Itziar Montalvo¹, Alfonso Gutiérrez-Zotes¹, Marta Creus¹, Rosa Monseny¹, Laura Ortega¹, Joan Franch¹, Stephen M. Lawrie², Rebecca M. Reynolds³, Elisabet Vilella¹, Javier Labad^{1*}



Els nivells elevats de prolactina estan associats amb una pitjor velocitat de processament en pacients amb PEP i EMAR.

La hiperprolactinèmia mantinguda podria tenir un efecte negatiu en circuits neuronals del SNC involucrats en la velocitat de processament.

PROJECTE:

RENDIMENT COGNITIU EN PACIENTS AMB HIPERPROLACTINÈMIA: AVALUACIÓ PROSPECTIVA PRE I POST TRACTAMENT AMB AGONISTES DOPAMINÈRGICS

Estudi amb la col.laboració del servei d'endocrinologia de l'Hospital Parc Taulí.

Derivació de pacients amb hiperprolactinèmia de causa no farmacològica, amb criteris clínics per iniciar un tractament amb agonistes dopaminèrgics.



Visita basal:

- Abans d'iniciar tractament
- Criteris inclusió/exclusió
- Prolactinèmia
- Avaluació cognitiva

Visita als 3 mesos:

- Prolactinèmia
- Avaluació cognitiva

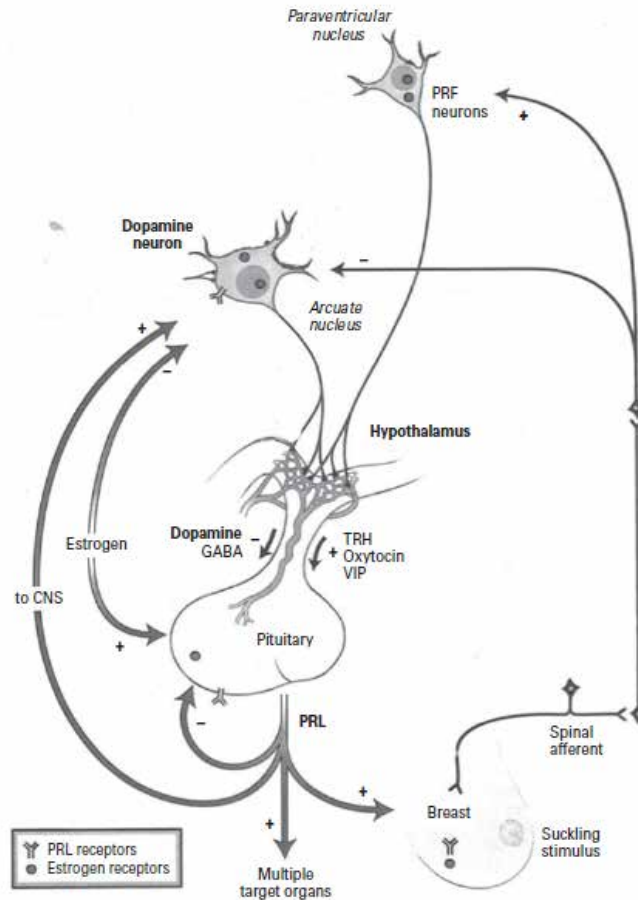
Visita als 6 mesos:

- Prolactinèmia
- Avaluació cognitiva

FASE DE RECLUTAMENT I PRIMERES AVALUACIONS....

PROLACTINA I PSICOSI

Hiperprolactinèmia per antipsicòtics



PROLACTINA I PSICOSI

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 34 (2010) 1342–1344



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp



Short Communication

Hyperprolactinaemia in early psychosis—not only due to antipsychotics

Jacqueline Aston, Evelyne Rechsteiner, Nadine Bull, Stefan Borgwardt, Ute Gschwandtner, Anita Riecher-Rössler*

Psychiatric University Outpatient Department, Psychiatric University Clinics Basel, c/o University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Switzerland

Schizophrenia Research 134 (2012) 16–19



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres



Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis

Clemente García-Rizo^a, Emilio Fernández-Egea^{b,c}, Cristina Oliveira^a, Azucena Justicia^b, Eduard Parellada^{a,d,e}, Miguel Bernardo^{a,d,e}, Brian Kirkpatrick^{f,*}

Psychological Medicine, Page 1 of 12. © Cambridge University Press 2013
doi:10.1017/S0033291713000226

ORIGINAL ARTICLE

Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis

A. Riecher-Rössler^{1,*}, J. K. Rybakowski², M. O. Pflueger³, R. Beyrau³, R. S. Kahn⁴, P. Malik⁵, W. W. Fleischhacker⁵, and the EUFEST Study Group†

Hiperprolactinèmia en pacients “naïve”
(Aston et al, 2010)

46% primers episodis
27% high-risk

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the patient and control subjects.

	Patients (N = 33)	Control subjects (N = 33)	p value
Mean age	28.6 (7.1)	26.8 (5.5)	0.26
Male/female (% male)	20/13 (61%)	21/12 (64%)	0.80
Mean cigarettes/day	6.2 (8.0)	3.7 (6.3)	0.46
Mean prolactin (ng/mL)	22.9 (19.4)	9.8 (5.8)	0.001
Mean ISH (mIU/L)	1.8 (1.0)	1.8 (0.9)	0.84
Mean ghrelin (pg/mL)*	1082 (516)	1156 (304)	0.54
Mean cortisol (µg/dL)**	17.6 (6.2)	19.1 (6.2)	0.33
Mean BMI***	21.8 (4.3)	23.1(2.9)	0.17

PROLACTINA I PSICOSI

Hiperprolactinèmia en pacients amb PEP "AP naive" (*Khan et al. 2008; Aston et al. 2010; Garcia-Rizo et al. 2012; Riecher-Rössler et al. 2013*)

Disfunció gonadal amb hipoestrogenisme en dones amb esquizofrènia: ↑PRL, ↓estradiol, ↓progesterona, ↓FSH, ↓LH, anovulació, irregularitats menstruals, infertilitat (*Review Riecher-Rössler 2002*)

Densitat mineral òssia reduïda en dones amb un primer episodi psicòtic, AP naive (*Maric et al. 2005*)

Augment del volum hipofisari en PEP y EMARs sense antipsicòtics (*Garner et al. 2005, Pariante et al. 2008, Büschlen et al. 2010, Walter et al. 2012*)

PROLACTINA I PSICOSI

Kraepeling 1909 i Kretschmer 1921 van reportar signes físics que indicaven una hipofunció de les glàndules sexuals i hipoestrogenisme en pacients amb "dementia praecox".

Diczfalusy and Lauritzen, 1961 van confirmar nivells baixos d'estrògens en sang i orina en dones amb esquizofrènia.

ESTRÈS



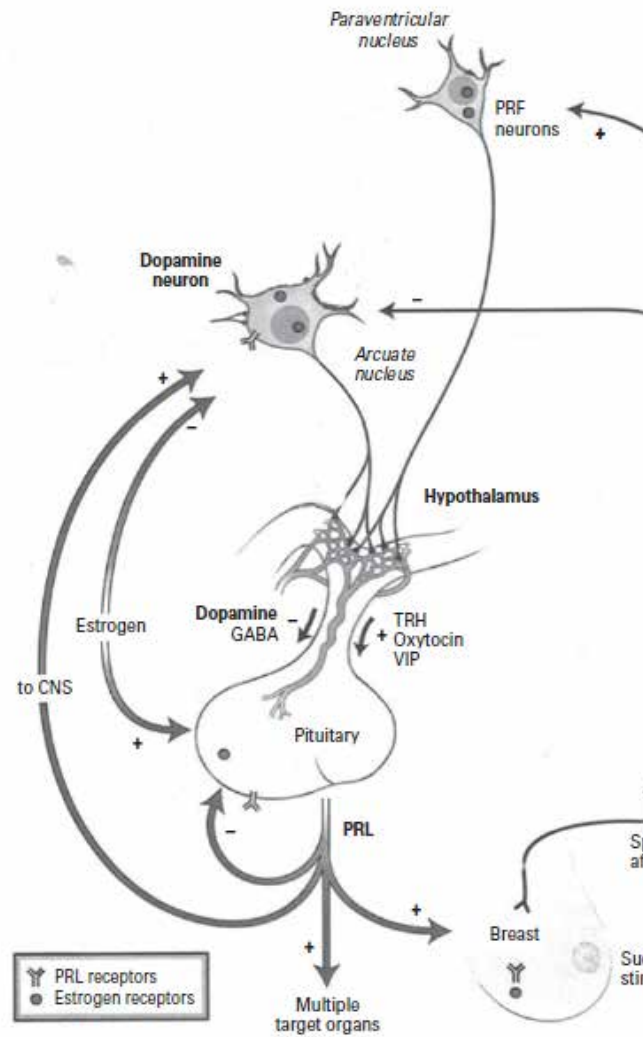
?

HIPERPROLACTINÈMIA

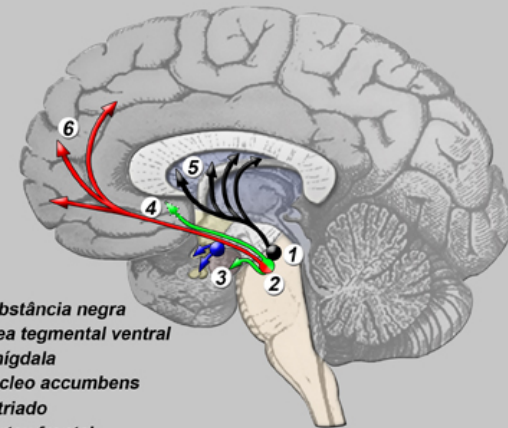


?

PSICOSI



VIAS DOPAMINÈRGICAS



- 1- Substància negra
- 2- Àrea tegmental ventral
- 3- Amígdala
- 4- Núcleo accumbens
- 5- Estriado
- 6- Còrtex frontal

- Via dopaminèrgica nigro-estriatal
- Via dopaminèrgica tuberoinfundibular
- Via dopaminèrgica mesocortical
- Via dopaminèrgica mesolímbica



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires



Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: Roles for cortisol, prolactin and albumin



Javier Labad ^{a,*}, Alexander Stojanovic-Pérez ^a, Itziar Montalvo ^b, Montse Solé ^a,
Ángel Cabezas ^a, Laura Ortega ^a, Irene Moreno ^a, Elisabet Vilella ^a, Lourdes Martorell ^a,
Rebecca M. Reynolds ^c, Alfonso Gutiérrez-Zotes ^a

N= 39 EMAR i 44 controls sans

Seguiment 1 any ; Transició a psicosi (EMAR-T) del 25,6% (10/39).

Mesura de possibles biomarcadors d'estress, com el cortisol, PCR, prolactina i la albúmina sèrica.

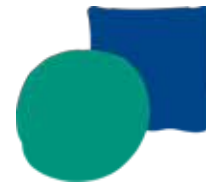
EMAR-T nivells més baixos d'albúmina sèrica i nivells més alts de prolactina, comparat amb els EMAR-NT.

Possibles biomarcadors associats a la transició a psicosi en individus vulnerables.

Troballes amb possibles implicacions tant clíniques com de recerca.

CONCLUSIONS

- La hiperprolactinèmia és una condició freqüent en pacients amb un trastorn psicòtic, responsable d'importants efectes secundaris.
- No només està present per l'efecte dels antipsicòtics. És possible que sigui una condició preexistent en la població amb un PEP o EMAR.
- Alguns autors suggereixen que pugui jugar un paper a la etiopatogènia dels trastorns psicòtics.
- Podria ser un biomarcador associat al risc de desenvolupar un PEP a la població de risc (EMARs).



Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari
Salut Mental

Gràcies per la vostra atenció

imontalvo@tauli.cat