

## MELANOSIS Y PROLACTINA (Tratamiento con Bromocriptina)

Drs.: Juan Coyotupa, Carolina Santa Marfa, Abraham Guitelman.

Palabras Clave: Melanosis, Hiperprolactinemia, Galactorrea y Bromocriptina

Key Words: Melanosis, Hyperprolactinemia, Galactorrea Bromocriptine

### RESUMEN

*El presente trabajo es una evaluación prospectiva de 59 pacientes con Melanosis facial que recibieron como tratamiento Bromocriptina 5 mg/día durante 6 meses. Al final del tratamiento 51 pacientes mejoraron de la Melanosis y en 9 pacientes persistía la Melanosis.*

*En este grupo de estudio se encontró 38 pacientes con Hiperprolactinemia y al cabo de 6 meses en 7 pacientes persistía la Hiperprolactinemia y 31 ya eran Normoprolactenémicas.*

*Así mismo en el grupo de Melanosis 30 pacientes presentaron Galactorrea y al concluir el tratamiento solo 1 paciente aun tenía Galactorrea, mientras que las 37 restantes ya no tenían Galactorrea.*

*El hecho que un Dopaminérgico corrija por un lado la Melanosis y por otro la Hiperprolactinemia y Galactorrea, indica que la secreción de Prolactina y alfa MSH se encuentra bajo un control inhibitorio por Dopamina que sería el PIF y el MIF fisiológico.*

### SUMMARY

*We present a prospective study of 59 patients with facial skin pigmentation. All of them received as treatment Bromocriptine 5 mg per day for 6 months. At the end of this time 9 patients still have Melanose while 31 patients had skin despigmentation.*

*In this group 38 patients have hyperprolactinemic and after 6 months of treatment seven patients were Hyperprolactinemic and 31 patients had normal values of Prolactin.*

*In the same group a 38 patients had Galactorrhea and at end of the treatment only 1 patient still had Galactorrhea whereas 37 did not have galactorrhea.*

*The fact that a Dopaminergic agent was a useful for treatment for skin pigmentation as well as for Hyperprolactinemia and Galactorrhea, indicates that the secretion of Prolactin and alfa MSH are under tonic inhibition by Dopamine, suggestion that Dopamine may be the physiologic PIF and MIF.*

---

\* Instituto de Investigaciones de la Altura Universidad Peruana Cayetano Heredia, Hospital Municipal Dr. Teodoro Alvarez, Buenos Aires - Argentina.

## INTRODUCCION

La Melanosis o cloasma, es una pigmentación hipercrómica, exclusivamente facial (1).

Es mas frecuente en mujeres y puede estar asociado al embarazo (2). El color va de pardo claro a oscuro.

Histológicamente hay una exagerada producción de Melanina que se depositan en las diferentes capas epidérmicas (1). La piel de la cara posee el mayor número de melanocitos por unidad de superficie en relación a las otras áreas corporales (3).

La Hormona Estimulante de los melanocitos (alfa-MSH), que es secretada por la pituitaria, juega un prominente rol en el control de la pigmentación cutánea en el ser humano.

Los melanocitos son células que contienen el pigmento Melanina y son modulados por hormonas.

MSH produce la dispersión de los melanosomas, que son gránulos pigmentados y por lo tanto produce oscurecimiento de las células de la piel (4).

Se ha observado que algunas pacientes Hiperprolactinémicas con o sin Galactorrea presentaban Melanosis facial y al recibir tratamiento para la Hiperprolactinemia con un Dopaminérgico, como La Bromocriptina no solo mejoraba los niveles de Prolactina, sino que también producía despigmentación de la Melanosis.

Este hallazgo hizo que se decidiera investigar, el efecto de Bromocriptina en mujeres que presentaban Melanosis facial, con la finalidad de encontrar una probable asociación entre Melanosis facial e Hiperprolactinemia, así como la mejoría de ambas condiciones después de 6 meses de tratamiento con el Dopaminérgico Bromocriptina.

## MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo es un estudio prospectivo realizado en el Hospital del Seguro Social de Arequipa, con la colaboración del servicio de dermatología.

El grupo de estudio estuvo constituido por 59 mujeres de edad reproductiva que presentaban Melanosis facial de mas de 6 meses de duración.

No se incluyeron gestantes, mujeres en lactancia, con fecha de último parto menos de un año o ingesta de fármacos.

Se evaluó la Melanosis facial de extensión y grado de intensidad y se busco presencia de Galactorrea.

A todas las pacientes se les toma una muestra de sangre basal al primer y sexto mes de tratamiento para la determinación de Prolactina. Igualmente se le tomó fotografía a colores básicas al mes y sexto mes de tratamiento para la comparación de la Melanosis facial en extensión e intensidad.

También se evaluó la Galactorrea en las pacientes que las presentaron.

El grupo control estuvo constituido por 17 mujeres normales de edad comparable sin Melanosis facial, ni Galactorrea, quienes tuvieron el mismo protocolo de las pacientes con Melanosis facial, con determinación de Prolactina basal al mes y sexto mes. Todas las pacientes con Melanosis facial recibieron como tratamiento Bromocriptina (Parlodel, Sandoz) 5 mg/día, durante 6 meses.

## RESULTADOS

En nuestro grupo de estudio la edad promedio (X D. S.) de las 59 pacientes fue de 32.7-4.7 años con un rango de 22 a 43 años.

LA Prolactina plasmática de las mujeres normales del grupo control estuvo dentro del rango normal de 5 a 20 ng/ml.

De las 59 mujeres con Melanosis, 38 pacientes (64.4%) tuvieron Hiperprolactinemia con un rango de 22-450 ng/ml., como se aprecia en la Tabla N° 1.

Tabla N° 1

PROLACTINA (ng/ml)	PACIENTE
22 - 50	31 (81.5%)
51 - 100	4 (10.5%)
+ 100	3 ( 8.0%)

De las 38 pacientes Hiperprolactinémicas, 31(81.5%) de pacientes tuvieron Prolactina entre 22 a 50 ng/ml, en 4(10.5%) de pacientes los niveles se encontraron entre 51 a 100 ng/ml y 3(8.0%) de pacientes tuvieron valores por encima de 100 ng/ml.

De las 59 pacientes con Melanosis, 38 mujeres (64.4%) tenían Galactorrea. La Galactorrea asociada a la Hiperprolactinemia es muy común en la mujer.

Tabla Nº 2

Hiperprolactinemia con Galactorrea	: 25 (42.4%) pacientes
Hiperprolactinemia	: 14 (23,8%) pacientes
Galactorrea	: 12 (20.3%) pacientes
Normoprolactinemia	: 8 (13.6%) pacientes
TOTAL	: 59 (100%) pacientes

Cuando se asocia la concentración de PRL y Galactorrea en los 59 pacientes con Melanosis, se observa que 25 (42.4%) presentan Hiperprolactinemia con Galactorrea.

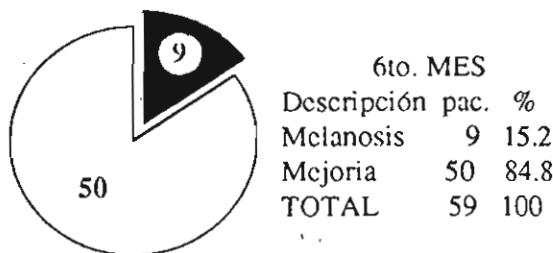
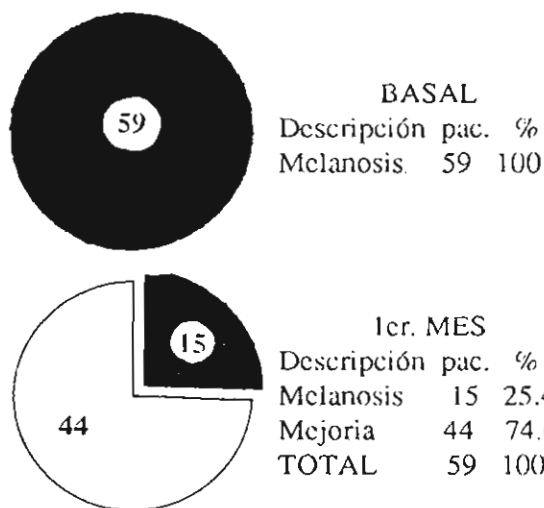
Tenían Hiperprolactinemia sin Galactorrea 14 (23.8%). pacientes tenían Galactorrea con Normoprolactinemia 12 (10.3%) pacientes, solamente 8 (13.6%) pacientes, eran Normoprolactinemicas sin Galactorrea; es decir, no tenían ninguna anomalía asociada a la Prolactina.

Efecto de Tratamiento con Bromocriptina

MELANOSIS.-

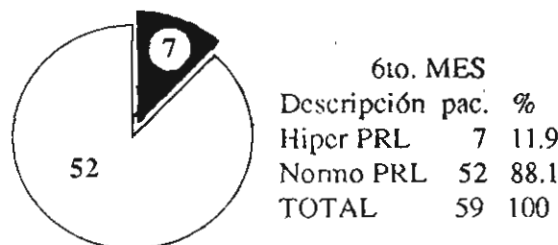
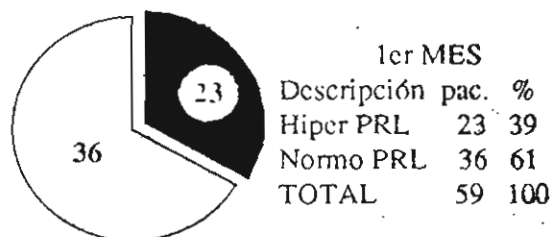
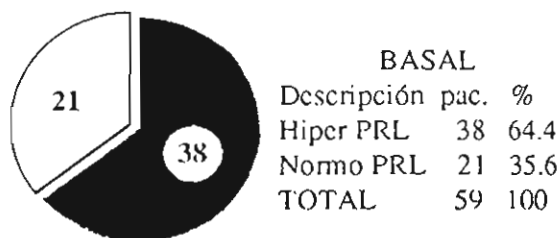
De las 59 pacientes con Melanosis que recibieron tratamiento con Bromocriptina 5 mg/día se encontró que al primer mes de tratamiento 44 (74.6%) de pacientes mejoraron y 15 (25.4%) pacientes tenían Melanosis; y al sexto mes de tratamiento 50 (84.8%) tuvieron mejoría mientras que las 9 (15.2%) pacientes restantes aún mostraban Melanosis.

Gráfica Nº 1



PROLACTINA.-

Gráfica Nº 2



De la serie de 59 pacientes con Melanosis, 38 (64.4%) pacientes tenían Hiperprolactinemia basal, y 21 (35.6%) pacientes eran normoprolactinemicas.

Al primer mes de tratamiento se encontró que tenían Hiperprolactinemia 23 (39.0%) pacientes y normoprolactinemia 36 (61.0%) pacientes.

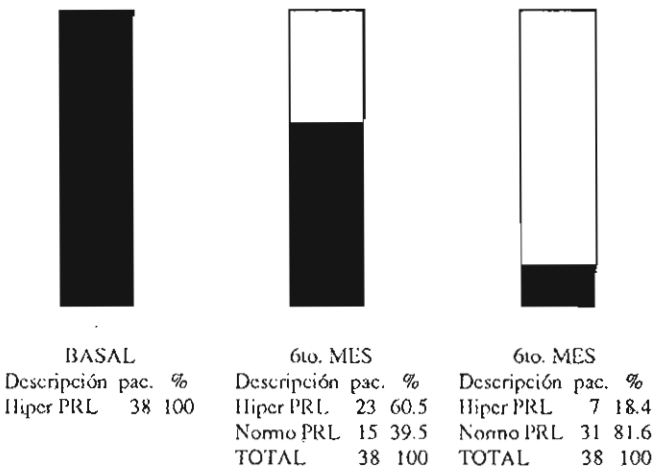
Al sexto mes de tratamiento de las 59 pacientes con Melanosis 7 (11.9%) pacientes, todavía tenían

Hiperprolactinemia, mientras que 52 (88.1%) pacientes ya eran Normoprolactinemicas.

cuando consideramos solamente a pacientes con hiperprolactinemia (Gráfica N° 3), 38 (100.0%) pacientes, al primer mes de tratamiento 15 (39.5%) pacientes ya eran Normoprolactinemicas y 23 (60.5%) pacientes todavía tenfan Hiperprolactinemia.

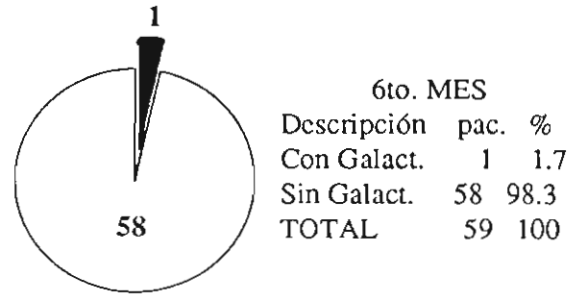
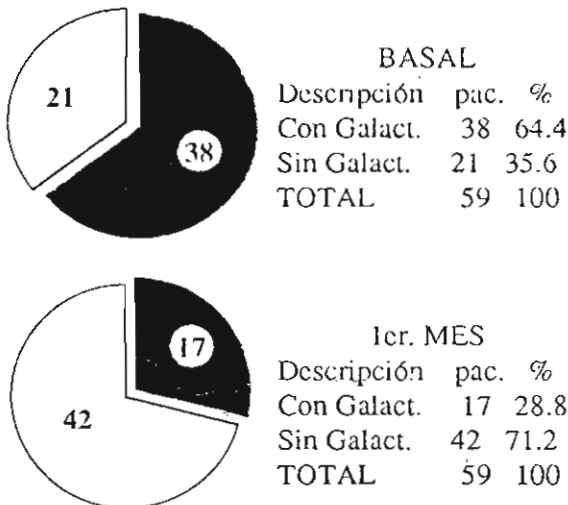
Al sexto mes de tratamiento de las 38 (100.0%) pacientes con Hiperprolactinemia 31 (81.6%) pacientes habían corregido su Hiperprolactinemia y solamente en 7 (18.4%) pacientes persistía la Hiperprolactinemia.

Gráfica N° 3



**GALACTORREA.-**

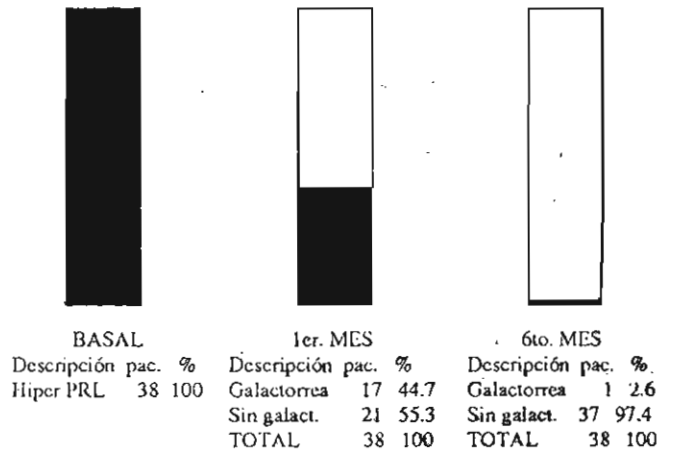
Gráfica N° 4



De las 59 pacientes con Melanosis 38 (64.4%) pacientes presentaron Galactorrea y 21 (35.6%) pacientes no tenfan Galactorrea. Al primer mes de tratamiento 17 (28.8%) pacientes tenfan Galactorrea y 42 (71.2%) pacientes ya no tenfan Galactorrea.

Al sexto mes de tratamiento 1 (1.7%) pacientes aún no tenfan Galactorrea y 58 (98.3%) pacientes no tenfan Galactorrea.

Gráfica N° 5



Si tomamos en consideración solamente las pacientes con Galactorrea 38 (100%), pacientes con Galactorrea basal al primer mes de tratamiento 21 (55.3%) pacientes mejoraron, y 17 (44.7%) pacientes tenfan Galactorrea (Gráfica N° 5).

Al sexto mes de tratamiento de las 38 (100%) pacientes con Galactorrea solamente 1 (2.6%) pacientes tenfan persistencia de la Galactorrea, mientras que las 37 (97.4%) pacientes restantes ya no tenfan Galactorrea.

**DISCUSION**

En nuestra serie de 59 pacientes con Melanosis facial, solamente 8 (13.6%) pacientes no tenfan ninguna anor-

malidad asociada a Prolactina, mientras que 51 (86.4%) pacientes restantes presentaron algún trastorno dependiente de Prolactina como Hiperprolactinemia con Galactorrea. Hiperprolactinemia o Galactorrea. Puede existir Galactorrea con valores normales de PRL, lo mismo que Hiperprolactinemia sin Galactorrea (5-7).

La Prolactina es una hormona producida por las células lactotropas de la pituitaria anterior y esta tónicamente inhibida por una hormona hipotalámica conocida como factor inhibitorio de la Prolactina (PIF). No se conoce la estructura del PIF, sin embargo, existe considerable evidencia que indica que Dopamina (DA) es el PIF fisiológico (8-13).

La Dopamina es producida por las Neuronas hipotalámicas especialmente en el núcleo arcuato y son liberadas a través de axones en la eminencia media y en el endotelio vascular del plexo capilar del sistema portal, siendo transportada vía sanguínea hacia la pituitaria anterior, en donde se encuentra las células lactotropas que tienen receptores de membrana para Dopamina y de esta manera ejerce un efecto inhibitorio en la secreción de Prolactina (11-16).

La Bromocriptina es un alcaloide semisintético derivado del comezuelo del centeno. Tiene un potente efecto inhibitorio de la secreción de Prolactina, similar a la Dopamina, por lo tanto es un agonista Dopaminérgico y actúa sobre las células lactotropas productoras de Prolactina, ocupando los receptores de membranas Dopaminérgicos de las células lactotropas de la pituitaria, inhibiendo la liberación de su contenido hormonal y la síntesis de Prolactina. En casos de Hiperprolactinemia, la Bromocriptina normaliza los niveles incrementados de Prolactina (17-27).

En nuestra serie de 50 pacientes con Melanosis 38 (100%) pacientes tenían Hiperprolactinemia y después de 6 meses de tratamiento con Bromocriptina, 31 (81.6%) pacientes habían normalizado sus niveles de Prolactina quedando 7 (18.4%) pacientes todavía con Hiperprolactinemia. Así mismo, de las 59 pacientes con Melanosis 38 (100%) pacientes, presentaron Galactorrea y luego de 6 meses de tratamiento con Bromocriptina 37 (97.4%) pacientes, estaban sin Galactorrea y solamente 1 (1.7%) pa-

cientes aún tenían Galactorrea demostrando la efectividad de la Bromocriptina en el tratamiento tanto de la Hiperprolactinemia como de la Galactorrea (28).

De las 59 pacientes con Melanosis que recibieron tratamiento con Bromocriptina por 6 meses 50 (84.8%) pacientes mejoraron de la Melanosis y solo en 9 (15.2%) pacientes persistía la Melanosis facial indicando que es igualmente un tratamiento efectivo para corregir la Melanosis.

La pro-opiomelanocortina es una pre-hormona de 91 aminoácidos que se fracciona en ACTH y Beta-lipotropina.

En humanos la pituitaria anterior contiene las células del lóbulo intermedio fetal y que son capaces de convertir al ACTH como un péptido de 39 aminoácidos en Alfa-MSH y CLIP (péptido del lóbulo intermedio similar a corticotropina) (29).

El Alfa-MSH es un péptido de 13 aminoácidos y su secreción se encuentra bajo un control inhibitorio Hipotalámico (30), ya que la interrupción de la conexión entre el hipotálamo y la pituitaria resulta en oscurecimiento de la piel en ranas (31). Cuando se lesiona el Hipotálamo ocurre un incremento en la concentración plasmática de MSH en ranas (32). La determinación de los niveles de MSH en mamíferos también confirmó estos hallazgos (33).

El Hipotálamo produce un tripéptido Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub> al que se conoce como el factor inhibitorio de MSH (MIF) (34, 35), sin embargo, parece no ser el inhibidor fisiológico en humanos, sino más bien esta acción sería ejercida por Dopamina, ya que Dopamina aclara la piel de las ranas, inhibiendo MSH pituitaria en ranas (36, 39). Siendo la Bromocriptina un agonista de la Dopamina, cabe esperar que actuando sobre los receptores de Dopamina produzca los mismos efectos que Dopamina. Se ha demostrado que la Bromocriptina produce un aclaramiento prolongado en la piel de las ranas (40-41).

De estos hechos se concluye que Dopamina es la hormona que regula la secreción de Prolactina y Alfa-MSH inhibiéndolas tónicamente. Cualquier trastorno Hipotalámico que disminuya Dopamina, producirá un incremento en los niveles de Prolactina y Alfa-MSH. De hecho en el laboratorio de uno de los autores se ha determinado los niveles plasmáticos

de Alfa-MSH de las 17 mujeres del grupo control y 59 pacientes con Melanosis facial en condiciones basales encontrándose que las pacientes con Melanosis tenían niveles incrementados de Alfa-MSH (42).

El tratamiento con Bromocriptina que al ocupar los receptores de dopamina en las células lactotropas corrige la Hiperprolactinemia, en igual forma al actuar la Bromocriptina en las células productoras de Alfa-MSH, al disminuir esta hormona corrige la Melanosis.

## REFERENCIAS

- Ríos M.: Tratamiento de la melanosis Facial con Hidroquinona. *Dermat. I. L. A. Vol. I.*: 87, 1966.
- Harrison's: Principles of Internal Medicine, Mac Graw-Hill Book Company, Eight Edition, USA (273-280), 1977.
- Wasserman H. P.: Ethnic Pigmentation. Historical, Physiological and Clinical Aspects. *Excerpta Medica, Amsterdam* p.p. 119-132, 1974.
- Greep R. O.: Recent Progress in Hormone Research p. 319, 1974.
- Davajan V., Kletzky O., Mach Ch., Roy S., Mishel D.: The Significance of Galactorrhea in Patients With Normal Menses, Oligomenorrhea and Secondary Amenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130: 894, 1978.
- Kleinberg D., Noel G., Frantz A.: Galactorrhea: A Study of 235 cases Including 48 With Pituitary Tumors. *N. J. Med.* 296: 589, 1977.
- Speroff L., Glass R. H., Kase N. E.: *Clinical Gynecologic and Infertility. Third Edition* - 1983.
- Denef C., Folliebouck J.: Differential Effects of Dopamine Antagonic on Prolactin Secretion From Cultured Rat Pituitary Cells. *Life Sciences* 23: 431, 1978.
- Ferland., Labrie F., Kelly P. A., Raymond V.: Interactions Between Hypothalamic and Peripheral Hormones in the Control of Prolactin Secretion. *Federation Proc.* 39: 2917, 1980.
- Moore K. E., Demarest K. L., Johnston C. A.: Influence of Prolactin on Dopaminergic Neuronal Systems in the Hypothalamus. *Federation Proc.* 39: 2912, 1980.
- Ungerstedt U.: The role of Dopamine as a Neurotransmitter in the central and the Autonomic Nervous System. *Acta Endocrinologica Suppl.* 216, 88: 13, 1978.
- Clemens J. A., Shaar C. J., Smalsting E. B.: Dopamine PIF and other Regulators of Prolactin Secretion. *Federation Proc.* 39: 2907, 1980.
- Hokfelt B.: Dopaminergic Transmission and Dopaminergic Agonism. *Acta Endocrinologica Suppl.* 216: 88, 1978.
- Bression D., A. M. Brandi M. P. Martres, et al.: Dopaminergic Receptors in Human Prolactin Secreting Adenomas: a Quantitative Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51 (1980) 1037-1043.
- Cromin M. J.: The Role and Direct Measurement and the Dopamine Receptor (s) in the Anterior Pituitary In: *Neuroendocrine Perspectives*, Vol. 1 (E. E. Muller, R. M. Macleod, eds.) p. 169.
- Caron G. M., M. Beaulieu, V. Raymond, et al.: Dopaminergic Receptor as in the anterior pituitary Gland, *J. Biol. Chem.* 253 (1978) 2244-2253.
- Fuxer., Fredholm B., Ogre S. O., Agnati L. F., Hokfelt T., Gustafsson J. A.: Pharmacological and Biochemical Evidence for the Dopamine. Agonistic effect of Bromocriptine. *Acta Endocrinologica. Suppl.* 216, 88: 27, 1978.
- Guitelman A., Mancini A. M., Vitale N. M., Espinola B., Lestonj.: Uso Terapeutico del Parlodel. *Revista de la Asociación Médica Argentina* 91: 7, 1978.
- L'hermite M., Desir D., Noël P., Szyper M., Copinsching: Prolactinomas: Long-Term Bromocriptine Treatment and Prolactin Nyctohemeral Rhythm 2nd. Europ. Workshop: "pituitary Adenomas (Biology, Physiopathology and Treatment)" - París, 1979.
- Velentzas Ch., Carras D., Vassilouthis J.: regression of Pituitary prolactinoma with Bromocriptine Administration. *JAMA* 245: 1, 149, 1981.
- Bergh T., Nillius S. J., Wide L.: Bromocriptine Treatment of 42 Hyperprolactinemic Women with Secondary Amenorrhea. *Acta Endocrinologica* 88: 435, 1978.
- Luckiger E.: Effects of Bromocriptine on the Hypothalamo-Pituitary-Axis. *Acta Endocrinologica, Suppl.* 216, 88: 111, 1978.
- Fluckiger E., Del Pozo E.: Ergot Alkaloids and Related Compounds. Springer-Verlag. New York. (615-669), 1978.
- Spark R., Pallotta J., Naftolin., Clemens R.: Galactorrhea-Amenorrhea Syndrome: Etiology and Treatment. *Annals of Internal Medicine* 84: 532, 1976.
- Fluckiger E.: Interactions of Ergot Compounds With Dopamine Receptors and Endocrine functions. *J. Neural Transm Suppl.* 18 (1983) 189-204.
- Fluckiger E., E. Del pozo, K. Van, Warder: Prolactin, Physiology, Pharmacology and Clinical findings Monographs on Endocrinology, Vol. 23, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1982).
- Thomer, M. O., E. Fluckiger, D. B. Calne: Bromocriptina, A. Clinical and Pharmacological Review. Raven Press, New York, 1980.
- Besser G. M., Parke L., Edwards C. R. W. et al: Galactorrhea: Successful Treatment with Reduction of Plasm Prolactin Levels by Bromergogryline. *Br. Med. J.* 3: 669, 1972.
- F. S. Greenspan, P. H. Forshman: *Basic and Clinical Endocrinology, LANCE Medical Public Third Editions - 1991.*
- Kastin, A. J., Sandman, C. A., Miller, L. H., Schally, A. V.: Some Questions related to MSH. *Mayo Clin. Proc.* 51: 632-636, 1976.
- Etkin, W.: Hypothalamic Inhibition of Pars Intermedia Activity in the Frog. *Gen Comp. Endocrinol. Suppl.* 1: 148-159, 1962.
- Kastin, A. J., Ross G. T.: MSH and ACTH Activities in Pituitaries of Frogs with Hypothalamic Lesions. *Endocrinology* 77: 45-48, 1965.
- Kastin, A. J., Schally, A. V.: Control of MSH Release in Mammals. *Excerpta med. Int., Congs. Ser.* 238. 311-317, 1971.
- Kastin A. J., Schally A. V., Kostrzwar. M.: possible Aminergic Mediation of MSH Release an of the CNS Effects of MSH and MIF-I.
- Kastin A. J., Schally A. V.: Pigmentation: Ist Genesis and Biologic Control. *Wiley Riley, USA* (215-223), 1972.
- Iturriza, A. Jç: Olson, R. D., Schally, A. V., Coy, D. H.: CNS Effects of Peripherally Administered brain peptides. *Life Sci.* 25: 401-414, 1979.
- Ito T.: The Effects of Catecholamines on the Pars Intermedia, Autotransplanted into the Anterior chamber of the Eye of the Frog. *Rana Nigromaculata. Neuroendocrinology* 16: 312-322, 1974.
- Bower, A., Hadley, M. E., Hruby, V. J.: biogenic Amines and Control of Melanophore Stimulating Hormone Release. *Science* 184: 70-72, 1974.
- Davis, M. D., Hadley, M. E.: Hypothalamic Control of Pars Intermedia Melanophore Stimulating Hormone (MSH) Secretion. *Weinheim - Verlag Chemie*, 1978 395-401.
- Oliverau, M.: Hypothalamic Control of MSH Secretion in Lower Vertebrates. *Folia Anot. iugost.* 4: 15-21, 1975. 4]. Smith, A. F.: The effect of Apomorphine and Ergocriptine on the Release of MSH by the Pars Intermedia of Rana pipiens. *neuroendocrinology* 19: 363-376, 1975.
- Guitelman A.: Comunicación Personal. En preparación para Publicación.