



Original

## Hormona anti-mülleriana en mujeres en edad reproductiva con lupus eritematoso sistémico



María del Carmen Velarde-Ochoa, Jorge Antonio Esquivel-Valerio, David Vega-Morales\*, Cassandra Michele Skinner-Taylor, Dionicio Ángel Galarza-Delgado y Mario Alberto Garza-Elizondo

Servicio de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2013

Aceptado el 14 de marzo de 2014

On-line el 10 de mayo de 2014

#### Palabras clave:

Latinoamericanos

Lupus eritematoso sistémico

Hormona anti-mülleriana

Ciclofosfamida

### R E S U M E N

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica; se considera que la fertilidad es normal en pacientes con LES, los factores asociados con una baja reserva folicular que condicionan falla ovárica son: actividad de la enfermedad, anticuerpos antiovario y el uso de agentes citotóxicos. La hormona anti-mülleriana (HAM) es un marcador para determinar la reserva folicular.

**Objetivo** Determinar los niveles de HAM en mujeres con LES en edad reproductiva.

**Material y métodos:** Incluimos a 65 mujeres, de 18 a 40 años, clasificadas como LES según los criterios ACR 1997. Se obtuvieron las características demográficas, clínicas, ginecoobstétricas y niveles séricos de HAM. Se realizó un análisis bivariado entre las pacientes con baja reserva ovárica y aquellas con reserva ovárica normal. Se realizó un análisis de correlación entre los índices de actividad y daño, así como la dosis acumulada de ciclofosfamida y los niveles de HAM.

**Resultados:** La mediana del título de HAM fue de 0,61 ng/ml. La prevalencia de baja reserva ovárica en nuestro estudio fue del 3,07%. La mediana del MEX-SLEDAI fue de 1 punto y la de SLICC 2 puntos. Veinticinco pacientes (38,4%) habían utilizado ciclofosfamida y la dosis promedio acumulada fue de 7,5 g.

**Conclusiones:** En nuestra población, se encontró una mediana del título de HAM de 0,61 ng/ml, similar a lo reportado anteriormente. La prevalencia de baja reserva ovárica fue del 3,07%. No se encontró correlación entre el uso de ciclofosfamida, la actividad de la enfermedad o los niveles de HAM.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Anti-müllerian hormone in reproductive age women with systemic lupus erythematosus

### A B S T R A C T

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory autoimmune systemic and chronic disease. Fertility in SLE patients is considered normal; factors that have been associated in these patients with ovarian failure are: disease activity, autoantibodies, and the use of cytotoxic agents. The anti-Müllerian hormone (AMH) is a marker that helps to determine the follicular reserve.

**Objective:** Determine the objective was to determine AMH levels in women of reproductive age with SLE.

**Material and methods:** We included 65 women with SLE classified according to the 1997 ACR criteria, 18- to 40-years old. We obtained demographic, clinical, obstetric, and gynecological characteristics as well as serum levels of AMH. We performed a bivariate analysis among patients with low ovarian reserve and those with normal ovarian reserve. We also performed a correlation analysis between activity and damage index and between the cumulative cyclophosphamide dose and AMH levels.

**Results:** We found a median of serum AMH in SLE patients of .61 ng/mL. The prevalence of low ovarian reserve in our study was 3.07%. We found a median MEX-SLEDAI score of 1 point and the median SLICC

#### Keywords:

Hispanic americans

Systemic lupus erythematosus

Anti-müllerian hormone

Cyclophosphamide

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [drdavidvega@yahoo.com.mx](mailto:drdavidvega@yahoo.com.mx) (D. Vega-Morales).

score was 2 points. Twenty-five patients (38.4%) had used cyclophosphamide and their cumulative average dose was 7.5 grams.

**Conclusions:** We found a median of AMH of .61 ng/mL in our population. The prevalence of low ovarian reserve in SLE patients was 3.07%. We did not find a correlation between AMH levels, the use of cyclophosphamide, and disease activity.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica causada por autoanticuerpos, caracterizada por remisiones y exacerbaciones. El LES se puede presentar a cualquier edad, aunque su pico de incidencia se encuentra entre los 15 y 44 años de edad, dentro del período reproductivo de las mujeres. Por esta razón, la morbilidad obstétrica y la fertilidad alterada son importantes<sup>1,2</sup>. Aunque se ha descrito que la fertilidad es normal en la mayoría de las pacientes con LES<sup>3</sup>, esta se puede ver afectada por la reserva ovárica de cada paciente. La falla ovárica por baja reserva ovárica hormonal tiene como agravantes propios de la enfermedad: la actividad medida por SLEDAI, la presencia de anticuerpos antiovario<sup>4</sup> y el uso de agentes citotóxicos<sup>5</sup>. De este último grupo, la ciclofosfamida es el agente más estudiado por su toxicidad gonadal, por daño a los folículos ováricos, maduración folicular y depleción de los folículos primordiales<sup>5–9</sup>.

En el año 2002, se iniciaron estudios acerca de la aplicación clínica de la determinación sérica de la hormona anti-mülleriana (HAM), colocándola como un marcador de alta sensibilidad y especificidad para determinar la reserva folicular<sup>10,11</sup>. Esta hormona, también llamada sustancia inhibidora mülleriana, pertenece a la superfamilia del factor transformador de crecimiento  $\beta$ , es una glucoproteína dimérica con 2 puentes disulfuro, con un peso molecular de 140 kDa y es principalmente expresada por las células de la granulosa<sup>12–18</sup>. Los niveles séricos de HAM se correlacionan con el desarrollo de folículos preantrales y antrales pequeños durante la vida reproductiva<sup>19</sup>.

La HAM ha sido estudiada en diferentes poblaciones<sup>13,20–23</sup>. Se sabe que los niveles de HAM no se alteran en mujeres que usan anticonceptivos hormonales<sup>24</sup>. Algunos estudios han evaluado los niveles de HAM en pacientes con cáncer y quimioterapia<sup>17,25,26</sup>. Estudios retrospectivos han evaluado la prevalencia de falla ovárica en pacientes con LES tratados con ciclofosfamida, determinando falla ovárica sobre la base de la presencia o ausencia de amenorrea, lo cual es poco sensible y específico. Más recientemente se ha utilizado la medición de HAM en LES en pacientes con y sin inmunosupresores, encontrando relación con el uso de ciclofosfamida, pero no con el uso de otros inmunosupresores<sup>27,28</sup>. También ha sido estudiada en lupus juvenil<sup>29</sup> y se encontró una tendencia a la baja en los parámetros de reserva ovárica, aunque no estadísticamente significativa, relacionada con el uso de ciclofosfamida, aun cuando las pacientes continuaban menstruando<sup>29</sup>. También se utilizó la medición de HAM para evaluar el papel de los agonistas de gonadotropinas en la prevención de falla ovárica asociada a ciclofosfamida<sup>30</sup>. Se ha descrito que la HAM puede estar disminuida en pacientes con LES que nunca recibieron ciclofosfamida en comparación con controles, indicando que la fertilidad sí está afectada por el LES per se<sup>31</sup>.

Puede haber diferencias clínicas en pacientes con LES de diferentes orígenes étnicos<sup>32</sup>. En el estudio multicéntrico LUMINA LVIII se evaluaron los predictores de falla gonadal prematura en 316 pacientes con LES, la cual fue definida por amenorrea > 6 meses y/o menopausia antes de los 40 años, donde se incluyó a pacientes hispanos, y se encontró una prevalencia del 11,7% de desarrollo de falla gonadal prematura y se estableció que la presencia de un alta actividad de la enfermedad, la etnicidad hispano-texana, así como

el uso previo de ciclofosfamida y la edad mayor, fueron predictores de la falla gonadal prematura<sup>33</sup>.

Existe la posibilidad de que se encuentren diferencias, no solo debido a factores sociales, sino a factores moleculares y genéticos que pueden modificar la utilidad de esta medición en nuestra población. Por esta razón, nosotros estudiamos los niveles de HAM en mujeres mexicanas en edad reproductiva con LES, para evaluar los factores asociados a la baja reserva ovárica.

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico, de marzo a agosto de 2011. Se incluyó consecutivamente a 65 mujeres de 18 a 40 años, con diagnóstico de LES, que cumplieran por lo menos 4 criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), revisados en 1997, para LES<sup>34</sup>, pertenecientes al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», en Monterrey, Nuevo León, México. Se excluyó a pacientes con síndromes de superposición, diagnóstico ya establecido de falla ovárica y aquellos con antecedente de cirugía ovárica.

Previo firma de consentimiento informado, se obtuvieron las características demográficas (edad, nivel de escolaridad), clínicas (duración de la enfermedad, peso, talla, índice de masa corporal [IMC], tabaquismo, medicamentos utilizados) y ginecoobstétricas (gestaciones, partos, abortos, cesáreas y edad de la menarquia).

Se les proporcionó un cuestionario para evaluar el índice de daño de lupus mediante el *Systemic Lupus International Collaborating Clinic* (SLICC, por sus siglas en inglés) validado al español, el cual se determinó en rangos de 0 a 46 puntos, con definición de actividad > 4 puntos<sup>35,36</sup>. El índice MEX-SLEDAI fue utilizado para evaluar la actividad de la enfermedad, el cual incluye 24 variables específicas agrupadas mediante sistemas con un máximo de 32 puntos y en el que se divide, de acuerdo con la puntuación, en enfermedad inactiva, actividad leve, moderada o grave<sup>37</sup>.

Se llevó a cabo la medición de variables serológicas que incluyeron hemoglobina (rango normal 12–14 g/dl) y velocidad de sedimentación globular (VSG), así como variables inmunológicas: anticuerpos antinucleares (AAN) realizados por inmunofluorescencia indirecta con células Hep2 (negativos < 1:40), anticuerpos anti-ADNdc determinados por inmunofluorescencia indirecta con *Crithidia luciliae* (negativos < 1:20), anticuerpos anti-Sm determinados por ELISA (negativos < 15 U/ml), anticardiolipinas IgM e IgG determinadas por ELISA (negativas < 11 UMPL y < 23 UGPL, respectivamente), niveles de complemento por medio de nefelometría (C3: 50–120 mg/dl, C4: 20–50 mg/dl) y anticoagulante lúpico mediante método coagulométrico con plasma citratado (presente débil: 1,2–1,5/s, moderado: 1,5–2,5/s, fuerte > 2/s).

Los niveles séricos de HAM fueron medidos por duplicado en sangre venosa utilizando la prueba de ELISA (human anti-müllerian hormone, ELISA Kit. TSZ Scientific LLC-Biotang Inc) usando los reactivos y calibradores indicados por el fabricante. Un valor < 0,35 ng/ml fue tomado para definir baja reserva ovárica, de acuerdo con Almgot et al.<sup>13</sup>.

Se realizó una base de datos en Excel y el análisis estadístico fue mediante el programa estadístico SPSS® versión 19. Las variables cuantitativas fueron expresadas en media  $\pm$  DE o en mediana y RIQ, dependiendo de su distribución gaussiana comprobada con la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3382895>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3382895>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)