

## بررسی کلینیکی و آزمایشگاهی هفده مورد مبتلا به ماکروپرولاکتینمی تشخیصی داده شده با آزمون رسوبی پلی اتیلن گلیکول

دکتر ناصر طیبی میبیدی<sup>۱</sup> - دکتر سکینه عمویان<sup>۱</sup> - دکتر مهدی فرزادنیا<sup>۲</sup> - دکتر بهرام معمار<sup>۱</sup> -  
دکتر محمود محمودی<sup>۳</sup> - دکتر مهدی موزونی<sup>۴</sup> - زهرا عرفانیان<sup>۵</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** ماکروپرولاکتینمی که در آن قسمت عمده پرولاکتین در گردش از کمپلکس‌های پروتئینی بزرگ (بیشتر از ۱۵۰ کیلو دالتون) تشکیل شده، یکی از علل اصلی هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک است و با فقدان علائم و یا درجات خفیفی از علائم می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف معرفی آزمایش ساده و ارزان قیمت پلی اتیلن گلیکول (PEG) برای ارزیابی ماکروپرولاکتینمی و اجتناب از سایر روشهای تشخیصی پر هزینه و همچنین ارزیابی علائم کلاسیک هیپرپرولاکتینمی در افراد مبتلا به ماکروپرولاکتینمی انجام شد.

**روش تحقیق:** در این مطالعه توصیفی، میزان پرولاکتین سرم در ۹۰ بیمار زن با هیپرپرولاکتینمی (پرولاکتین  $< 30 \mu\text{g/L}$ ) قبل و پس از رسوب ماکروپرولاکتین به وسیله PEG اندازه‌گیری شد و علائم بالینی و رادیوگرافیک آنها در پرسشنامه‌ای ثبت گردید.

**یافته‌ها:** ۱۸/۸٪ این افراد ماکروپرولاکتینمیک بودند و علائم کلاسیک هیپرپرولاکتینمی نداشتند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع بالای ماکروپرولاکتینمی و عدم وجود علائم کلاسیک هیپرپرولاکتینمی برای اجتناب از اشتباهات تشخیصی و درمانی، غربالگری ماکروپرولاکتین برای تمامی بیماران هیپرپرولاکتینمیک توصیه می‌گردد.

**کلید واژه‌ها:** ماکروپرولاکتین، هیپرپرولاکتینمی، پلی اتیلن گلیکول

افق دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گناباد (دوره ۱۲؛ شماره ۱؛ بهار سال ۱۳۸۵)

دریافت: ۱۳۸۵/۵/۲۲ اصلاح نهایی: ۱۳۸۵/۹/۷ پذیرش: ۱۳۸۵/۹/۲۱

<sup>۱</sup> استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۲</sup> نویسنده مسؤول؛ استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آدرس: مشهد- بیمارستان امام رضا (ع) - بخش آسیب‌شناسی (پاتولوژی)

تلفن: ۰۹۱۵۵۱۱۴۸۷۸ - نمابر: ۰۵۱۱۸۵۴۷۰۴۴ - پست الکترونیکی: mhdfarzadnia@yahoo.com

<sup>۳</sup> دانشیار گروه آموزشی ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۴</sup> دستیار تخصصی گروه آموزشی آسیب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۵</sup> کارشناس علوم آزمایشگاهی بخش ایمونولوژی بیمارستان امام رضا (ع)؛ وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## مقدمه

پرولاکتین یکی از هورمون‌های متشرحه هیپوفیز قدامی است که در گردش خون به سه فرم منومریک یا کوچک با وزن مولکولی \* $23\text{KD}$ ، پرولاکتین بزرگ با وزن مولکولی  $50-60\text{KD}$  و بزرگ بزرگ (Big Big PRL) با وزن مولکولی  $150-170\text{KD}$  می‌باشد (۱). فرم اخیر که به آن ماکروپرولاکتین اطلاق می‌شود، به علت باندشدن با IgG و یا گلیکوزیله شدن ایجاد می‌شود و به دلیل عدم دفع و پایدارشدن آن در گردش خون، باعث ماکروپرولاکتینمی ناشی از هیپرپرولاکتینمی، می‌گردد.

هیپرپرولاکتینمی علاوه بر حاملگی در موارد دیگری نظیر پرولاکتینوما، تومورهای اینتراکرانیا ل فشارنده ساقه هیپوفیز و یا هیپوتالاموس، داروهای محرک پرولاکتین، هیپوتیروئیدیسم، سیروز و نارسایی مزمن کلیه نیز قابل مشاهده می‌باشد (۲)؛ اما گروهی از افراد هیپرپرولاکتینمیک به دلیل اتیولوژی نامشخص، در گروه هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک طبقه‌بندی می‌شوند. این افراد ممکن است متحمل مطالعات مکرر رادیولوژیک برای یافتن میکروآدنوم، درمان طولانی‌مدت با بروموکریپتین و حتی اعمال جراحی گردند.

هم‌اکنون شواهد زیادی دلالت بر وجود ماکروپرولاکتینمی به عنوان عامل اصلی هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک دارند (۳)؛ بنابراین اطلاع از وجود و نیز تشخیص این عامل اتیولوژیک شایع، فواید فراوانی در زمینه صرف وقت، نیز هزینه‌های تشخیصی و درمانی به همراه خواهد داشت؛ مطالعه حاضر با هدف معرفی آزمایش ساده و ارزان‌قیمت پلی‌اتیلن گلیکول (PEG<sup>†</sup>) برای تشخیص ماکروپرولاکتینمی و همچنین ارزیابی علائم کلاسیک هیپرپرولاکتینمی در افراد مبتلا به ماکروپرولاکتینمی انجام شد.

## روش تحقیق

در این مطالعه توصیفی، تمامی بیماران زن با درخواست سنجش پرولاکتین سرم که از تاریخ ۱۳۸۳/۱۱/۲۱ لغایت ۱۳۸۴/۹/۲۸ به آزمایشگاه بیمارستان امام رضا (ع) وابسته به

\* کیلو دالتون

† Polyethylenglycol

دانشگاه علوم پزشکی مشهد مراجعه کردند، مورد بررسی قرار گرفتند.

پرولاکتین سرم به روش ایمینورادیومتریک (IRMA) به کمک ید  $125$  (کیت کاوشیار ایران) و با استفاده از دستگاه گاما کانتر مدل گاماماتیک ۱ (GAMAMatic 1) اندازه‌گیری شد. نمونه‌های سرمی به همراه آنتی‌بادی‌های منوکلونال موشی نشاندار شده با ید  $125$  علیه دو اپی‌توپ مختلف پرولاکتین به درون لوله‌های پوشیده‌شده از آنتی‌بادی دوم ریخته شد و پس از انکوباسیون و شستشو، میزان رادیواکتیویته با استفاده از دستگاه اندازه‌گیری و سپس با کمک منحنی استاندارد غلظت پرولاکتین محاسبه گردید.

حساسیت آزمایش که به عنوان غلظتی معادل دو برابر انحراف معیار از مقادیر اندازه‌گیری شده cpm از استاندارد صفر تعریف شده کمتر از  $10$  میلی واحد در لیتر بود؛ ویژگی این آزمایش با توجه به وجود کمتر از  $1/100$  واکنش متقاطع با هورمون‌های TSH، LH، FSH، hCG و GH نیز بالا می‌باشد.

پس از سنجش، افراد دارای سطح پرولاکتین سرمی بیش از  $30\text{ }\mu\text{g/L}$  هیپرپرولاکتینمیک تلقی شدند؛ برای آزمون میزان ماکروپرولاکتین سرم، آزمایش رسوب PEG انجام شد. مواردی که پرولاکتین مجدد سرم آنها کمتر از  $40\%$  قبل از مواجهه با PEG بود ( $\text{Recovery} < 40\%$ )، به عنوان ماکروپرولاکتینمی در نظر گرفته شدند (۴).

**آزمون رسوب با PEG:** حجم برابر ( $200$  میکرولیتر) از محلول  $25\%$  و سرم بیمار مخلوط شد؛ سپس با نیروی  $1500\text{ g}$  به مدت  $30$  دقیقه سانتریفوژ و مقدار پرولاکتین سرم بالای رسوب اندازه‌گیری شد؛ مقادیر بدست آمده پس از تصحیح بر اساس عامل رقت، با پرولاکتین سرم قبل از انجام این آزمایش مقایسه گردید. وجود پرولاکتین کمتر از  $40\%$  پرولاکتین اولیه قبل از رسوب در سرم سانتریفوژ شده، نشان‌دهنده وجود مقدار قابل توجه ماکرو پرولاکتین در سرم می‌باشد.

**بررسی کلینیکی:**  $17$  بیماری که طبق این روش برای آنها ماکروپرولاکتینمی تشخیص داده شد، مورد بررسی قرار گرفتند. آنها از نظر تاریخچه مصرف دارویی، شرح حال، سیکل قاعدگی و

## بحث

پرولاکتین یکی از هورمون‌های مترشحه از هیپوفیز قدامی و تحت کنترل مهارتی هیپوتالاموس با واسطه دوپامین می‌باشد که برای شروع و ادامه شیردهی لازم است و در متابولیسم و سیستم ایمنی دخالت دارد.

فرم اصلی آن در گردش خون پرولاکتین منومریک با وزن مولکولی (۲۳ KD) و غیرگلیکوزیله می‌باشد. اشکال دیگر شامل پرولاکتین بزرگ (با وزن مولکولی ۶۰-۵۰) و بزرگ بزرگ (با وزن مولکولی ۱۷۰-۱۵۰) می‌باشد.

شکل اخیر به علت باندشدن با ایمونوگلوبولین IgG (۵-۸) و گلیکوزیله شدن (۹) ایجاد می‌شود. سطح سرمی پرولاکتین توسط عوامل فیزیولوژیک و پاتولوژیک متعدّد و همچنین بعضی از داروها از جمله فتوتیازین‌ها، اوبیوم‌ها و غیره افزایش می‌یابد.

از علل فیزیولوژیک می‌توان به بارداری و شیردهی اشاره نمود. علل پاتولوژیک شامل آدنوم لاکتوتروف هیپوفیز، توده‌های هیپوتالامیک و هیپوفیز از طریق مهارشدن دوپامین، هیپوتروئیدیسم، نارسایی مزمن کلیه (CRF) و سیروز می‌باشد.

در گروهی از بیماران با هیپرپرولاکتینمی علائم کلاسیک هیپرپرولاکتینمی، شامل اولیگومنوره، گالاکتوره و سردرد وجود نداشته و طی بررسی‌های مختلف، علت خاصی برای آن پیدا نشده و به درمان دارویی جواب نداده‌اند. مشخص شده که در این افراد پرولاکتین غالب، ماکرو پرولاکتین بوده که نمی‌تواند به رسپتور پرولاکتین در بافت هدف متصل شود و اثرات بیولوژیک آن بسیار کمتر از پرولاکتین منومریک می‌باشد؛ البته در بعضی از مطالعات In-vitro، نشان داده شده که علل اصلی پایین بودن اثرات بیولوژیک این نوع پرولاکتین عدم توانایی عبور از سلول‌های اندوتلیال مویرگی و رسیدن به بافت هدف است (۱۰).

برای سنجش ماکروپرولاکتین در سرم از روش‌های متعددی از جمله کروماتوگرافی ژل فیلتریشن و آزمون غربالگری رسوب با PEG استفاده می‌شود.

در روش رسوب با PEG، ماکروپرولاکتینمی وقتی گفته می‌شود که اندازه‌گیری مجدّد پرولاکتین بعداز رسوب با PEG کمتر از ۴۰٪ باشد.

وضعیت باروری، بررسی شدند. هورمون‌های تیروئید ( $T_3$ ،  $T_4$ ، TSH) و هورمون‌های جنسی (LH، FSH، DHEA، Testos.) اندازه‌گیری شدند؛ در افراد هیپرپرولاکتینمیک، سی‌تی‌اسکن مغز بررسی گردید.

## یافته‌ها

از ۹۰ بیمار با پرولاکتین بالای ۳۰ که برای آنها آزمون رسوب با PEG انجام گرفت، در ۱۷ مورد (۱۸/۸٪) پرولاکتین مجدّد سرم، بعد از این آزمایش کمتر از ۴۰٪ بود؛ این موارد به عنوان ماکرو پرولاکتینمی در نظر گرفته شدند و مورد بررسی اندوکراین قرار گرفتند. همه آنها خانم با طیف سنی ۱۸-۴۲ سال بودند.

**شرح حال دارویی:** از ۱۷ بیمار، ۲ نفر پروژسترون در طی دو ماه اخیر تزریق کرده بودند. ۱ بیمار داروی رسپریدون و امی‌تریپتیلین و ۱ بیمار هم به علت پیوند کلیه ساندمون پردنیزولون و ازیوپریم مصرف می‌کرد؛ ۱ مورد نیز سابقه مصرف بروموکریپتین را به علت پرولاکتین بالا داشت.

**شرح حال قاعدگی:** از ۱۷ بیمار، ۱۱ نفر (۶۴/۷٪) دچار مشکلات قاعدگی بودند که از بین آنها ۹ مورد نامنظمی قاعدگی را ذکر کردند؛ دی‌هیدرواپی اندرسترون (DHEA) در ۱ مورد از آنها بالا و ۱ مورد نیز هیپوتیروئید بود. ۱ بیمار از لکه‌بینی و مورد دیگر از لیگومنوره شکایت داشت.

**شرح حال باروری:** ۶ مورد (۳۵/۲٪) از نازایی شکایت داشتند که در ۵ مورد از آنها قاعدگی نامنظم، در ۱ مورد هیپوتیروئید و در ۱ مورد DHEA بالا وجود داشت.

**گالاکتوره:** از بین ۱۷ بیمار، ۲ نفر (۱۱/۷٪) از گالاکتوره شکایت داشتند که ۱ مورد سابقه پیوند کلیه و دیگری سابقه هیپرپرولاکتینمی با سی‌تی‌اسکن CNS طبیعی داشت.

**شرح حال اندوکراین:** ۲ بیمار (۱۱/۷٪)، هیپوتیروئیدی و بیماری دیگر DHEA بالا همراه با رشد موی زائد داشت.

**سردرد:** ۳ مورد (۱۷/۶٪) از بیماران از سردرد گاه‌گاهی شکایت داشتند؛ اما در سی‌تی‌اسکن CNS ضایعه مغزی مشاهده نگردید.

۲ مورد، ۱ بیمار سابقه پرولاکتین بالای ۲۰۰ و گالاکتوره با MRI طبیعی و دیگری سابقه پیوند کلیه با مصرف داروهای ایمنوساپرسیو داشت.

سه مورد از سردرد شکایت داشتند که در سی تی اسکن آنها ضایعه CNS مشاهده نشد.

### نتیجه گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه، به نظر می‌رسد ارتباط ضعیفی بین ماکروپرولاکتینمی و علائم کلاسیک هیپر پرولاکتینمی وجود دارد.

پیشنهاد می‌شود در بیماران با هیپر پرولاکتینمی قبل از انجام اقدامات تشخیصی پرهزینه، آزمایش غربالگری رسوب با PEG انجام شود؛ همچنین در افرادی که هیپر پرولاکتینمی دارند و اقدامات رادیوگرافی و بررسیهای نورولوژیک علتی برای آن مشخص نمی‌کند، ماکرو پرولاکتینمی به عنوان علت هیپرپرولاکتینمی قبل از شروع اقدامات درمانی در نظر گرفته شود.

در برخی مطالعات مشابه، توصیه شده بیماران که ماکروپرولاکتینمی بدون علائم بالینی نظیر امنوره یا گالاکتوره دارند، تکرار آزمایش یا مطالعات نورورادیولوژی و یا درمان دارویی ضروری نمی‌باشد (۱۱).

در مواردی که اندازه‌گیری مجدد پرولاکتین بعد از این آزمایش ۴۰٪-۵۰٪ باشد، برای تایید ماکروپرولاکتینمی نیاز به روش کروماتوگرافی ژل فیلترشن است (۴).

در مطالعه انجام شده از ۹۰ بیمار با هیپرپرولاکتینمی بعد از انجام آزمایش رسوب با PEG، ۱۷ بیمار (۱۸٫۸٪) ماکروپرولاکتینمی داشتند که نشان‌دهنده این موضوع است که ماکروپرولاکتینمی غیر معمول نمی‌باشد. در مطالعاتی که قبلاً انجام شده، شیوع آن بین ۲۵٪-۳۶٪ ذکر شده است (۱۱،۴).

در بیشتر گزارشات نشان داده شده که ماکروپرولاکتینمی علائم خفیف هیپرپرولاکتینمی را دارد که علت آن را پایین بودن فعالیت بیولوژیک آن دانسته‌اند. در برخی از گزارشات عنوان شده است که ماکروپرولاکتینمی بدون علامت می‌باشد. در گزارشات دیگری گالاکتوره و اختلالات قاعدگی از شایعترین علائم ماکروپرولاکتینمی ذکر شده است (۴).

در این مطالعه از ۱۷ بیمار مراجعه‌کننده با ماکرو-پرولاکتینمی، ۱۱ مورد اختلال قاعدگی داشتند که در ۹ مورد نامنظمی قاعدگی، در ۱ مورد از این ۹ مورد DHEA بالا همراه با رویش موی زائد و در ۲ مورد نیز هیپوتیروئیدی وجود داشت. ۱ مورد الیگومنوره همراه با هیپوتیروئیدی بود و مورد آخر لکه‌بینی داشت.

دو بیمار از ۱۷ بیمار از گالاکتوره شکایت داشتند که از این

### منابع:

- 1- Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem.* 1990; 27: 542-50.
- 2- Theunissen C, De Schepper J, Verdood P, Hooghe- Peeters EL, Velkeniers B. Macroprolactinemia: clinical significance and characterization of the Condition Acta. *Clin Belg.* 2005; 60 (4):190-97.
- 3- Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCane DR, Ellis PK. Laboratory and Clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycole precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (6): 2743-46.
- 4- Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza MA, Santos MA, Friesen HG. Characterisation of big big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 37 (4): 365-72.
- 5- Cavaco B, Leite V, Santos MA, Arranhado E, Sobrinho LG. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (8): 2342-46.
- 6- Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75 (5):1226-29.

- 7- Bonhoff A, Vuille JC, Gomez F, Gellersen B. Identification of macroprolactin in a patient with asymptomatic hyperprolactinemia as a stable PRL-IgG complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995; 103 (4): 252-55.
- 8- Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(2): 586-90.
- 9- Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinoma: bioassay and clearance studies of PRL- immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82 (9): 3107-10.
- 10- Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R, Turter A, Kvistborg A, Sand T, Torjesen P. Frequency of hyperprolactinemia due to large molecular weight prolactin (150-170Kda PRL). *Scand J Clin Lab Invest*. 1995; 55 (2): 139-47.
- 11- Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci*. 2003; 92 (3): 171-77.

**Title:** Clinical and laboratory evaluation in 17 cases of macroprolactinemia identified by polyethylene glycol precipitation test

**Authors:** N. Tayebi-Meybodi<sup>1</sup>, S. Amooeian<sup>1</sup>, M. Farzadnia<sup>2</sup>, B. Memar<sup>1</sup>, M. Mahmoudi<sup>3</sup>, M. Mozouni<sup>4</sup>, Z. Erfanian<sup>5</sup>

**Abstract**

**Background and Aim:** Macroprolactinemia in which most circulating PRL forms Big Big PRL (>150KD), is a major causes of Idiopathic Hyperprolactinemia with mild or lack of symptoms. We aimed in this study to introduce a simple and inexpensive polyethylene Glycol precipitation test (PEG) for macroprolactin evaluation and avoiding other expensive diagnostic investigations also evaluation of classic hyperprolactinemia symptoms in macroprolactinemic patients

**Materials and Methods:** In this descriptive study, serum prolactin was measured before and after precipitation of macroprolactin by polyethylene glycole in 90 patients with hyperprolactinemia (PRL>30μg/L), furthermore clinical and radiographic findings recorded.

**Results:** 18.8% of cases were macroprolactinemic without hyperprolactinemic classic symptom.

**Conclusion:** Regarding to high prevalence of macroprolactinemia and lack of classic symptoms of hyperprolactinemia and to avoid diagnostic and trapeutic pitfalls the screening for macroprolactin in all hyperprolactinmia recommended.

**Key Words:** Hyperprolactinemia; Macroprolactin; Polyethylenglycol

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Pathology; Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Corresponding Author; Assistant Professor, Department of Pathology; Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran mhdfarzadnia@yahoo.com

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Immunology; Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

<sup>4</sup> Resident; Department of Pathology; Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

<sup>5</sup> Bachelor of Medicine, Department of Immunology; Emam Reza hospital, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran