

تعیین فراوانی ماکروپرولاکتینمی در هیپرپرولاکتینمی با روش رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول و ارزیابی یافته‌های کلینیکی و رادیولوژیک این بیماران

دکتر مرتضی تقوی، دکتر کامران غفارزادگان، دکتر امین مؤمنی

چکیده

مقدمه: پرولاکتین در سه وزن مولکولی کوچک، بزرگ و خیلی بزرگ یا ماکروپرولاکتین در سرم وجود دارد. وجود ماکروپرولاکتین که معمولاً کمپلکس پرولاکتین و IgG است، ممکن است عامل هیپرپرولاکتینمی در تعداد زیادی از بیماران باشد. اگرچه فعالیت بیولوژیک ماکروپرولاکتین کم است، در روش‌های مرسوم ایمنونواسی به همراه پرولاکتین شرکت می‌کند و می‌تواند منجر به اقدامات تشخیصی و درمانی گران و غیرمؤثر گردد. روش کلاسیک تشخیصی ماکروپرولاکتینمی کروماتوگرافی فیلتراسیون ژلی می‌باشد که به صورت معمول در تمام آزمایشگاه‌ها قابل انجام نیست. اخیراً از روش رسوب ماکروپرولاکتین با پلی‌اتیلن گلیکول برای تشخیص سریع، دقیق و ارزان ماکروپرولاکتینمی استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی ماکروپرولاکتینمی در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی با روش رسوب با پلی‌اتیلن - گلیکول و مقایسه‌ی علائم کلینیکی (گالاکتوره و آمنوره) و رادیولوژیک (ارزیابی هیپوفیز با MRI) در این بیماران با بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینمی از نظر ماکروپرولاکتین با روش رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول بررسی شدند. در صورت اندازه‌گیری مجدد بیش از ۴۰٪ اولیه در مجاورت با پلی‌اتیلن گلیکول، بیمار مورد مبتلا به ماکروپرولاکتینمی در نظر گرفته شد. یافته‌ها: با این روش در ۱۴ بیمار وجود ماکروپرولاکتین اثبات شد. در بیماران گروه هیپرپرولاکتینمی واقعی، گالاکتوره در ۵۹/۴٪ و اولیگومنوره در ۶۵/۶٪ بیماران مشاهده شد، در صورتی که در بیماران ماکروپرولاکتینمی در ۸/۳٪ گالاکتوره و در ۲۵٪ موارد اولیگومنوره وجود داشت. هم‌چنین در بررسی‌های رادیولوژیک در ۸۵/۷٪ بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی، هیپوفیز طبیعی بود در صورتی که در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی در ۴۱/۲٪ بیماران تصویر هیپوفیز طبیعی گزارش شد. **نتیجه‌گیری:** شیوع ماکروپرولاکتینمی در هیپرپرولاکتینمی ۲۸٪ و تفاوت یافته‌های بالینی و رادیولوژیک در این دو گروه قابل ملاحظه است.

واژگان کلیدی: هیپرپرولاکتینمی، افزایش پرولاکتین سرم، ماکروپرولاکتینمی، هیپرپرولاکتینمی ناشی از افزایش پرولاکتین خیلی بزرگ

دریافت مقاله: ۸۴/۶/۲۱ - دریافت اصلاحیه: ۸۵/۵/۱۶ - پذیرش مقاله: ۸۵/۵/۲۲

مقدمه

شده است. فرم پرولاکتین کوچک که وزن مولکولی ۲۳ کیلو دالتون دارد و در افراد طبیعی حدود ۹۰٪ پرولاکتین سرم را تشکیل می‌دهد.^۱ فرم پرولاکتین بزرگ که وزن مولکولی ۴۵

هیپرپرولاکتینمی یک علت شایع گالاکتوره، آمنوره و نازایی در زنان محسوب می‌گردد.^۱ پرولاکتین در سه اندازه‌ی مولکولی در کروماتوگرافی فیلتراسیونی ژلی (GFC) جدا

ماکروپرولاکتین با پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) است.^{۱۹} در این روش پلی‌اتیلن گلیکول به عنوان یک حلال قوی با اشباع محلول سبب بیرون راندن ماکروپرولاکتین از محلول می‌شود و آن را رسوب می‌دهد.^{۲۰}

در اکثر مطالعه‌ها نتایج حاصل از این روش قابل مقایسه با روش GFC بوده است.^{۲۱،۲} هدف از این مطالعه تعیین میزان شرکت ماکروپرولاکتین در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی با روش رسوب در بیماران بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به هیپر پرولاکتینمی که در طول ۱۸ ماه (دی ۸۴ تا خرداد ۸۵) به درمانگاه غدد بیمارستان قائم مشهد مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. شرط انتخاب بیماران صرف وجود هیپرپرولاکتینمی بدون سابقه‌ی مصرف داروهای افزایش دهنده‌ی پرولاکتین بود. از آنجا که در مطالعه‌های متعدد نشان داده شده است که ماکروپرولاکتین در پرولاکتین سرمی کمتر از ۳۵ $\mu\text{g/L}$ (۷۰۰ mu/L) جزء قابل ملاحظه‌ای از پرولاکتین سرم را تشکیل نمی‌دهد، فقط بیمارانی انتخاب شدند که سطح سرمی پرولاکتین آن‌ها بیش از این مقدار بود.^{۲۲} در تمام بیماران پس از گرفتن شرح حال و معاینه‌ی فیزیکی و ثبت آن در فرم‌های مربوط، پرولاکتین سرم به روش ایمونورادیومتریک (IRMA) با کیت شرکت کاوشیار و در شرایط استاندارد مجدداً در حالت ناشتا اندازه‌گیری شد و سپس ۲۰۰ میکرولیتر از سرم با حجم مشابهی از پلی‌اتیلن گلیکول در pH=۷/۴ مجاور و به مدت ۱۰ دقیقه در حرارت اتاق انکوبه شد. سپس به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ (۱۸۰۰ گرم) انجام و پس از رسوب مجدداً پرولاکتین در مایع روی مخلوط اندازه‌گیری و تفاوت این دو به صورت درصد حاصل^{۲۳} بیان گردید. در صورتی که درصد پرولاکتین اندازه‌گیری شده بعد از رسوب کمتر یا مساوی ۴۰٪ پرولاکتین کل بود (یعنی میزان رسوب پرولاکتین پس از مجاورت با پلی‌اتیلن گلیکول بیشتر از ۶۰٪ بود) وجود ماکرو پرولاکتینمی اثبات شده در نظر گرفته می‌شد.^{۲۲} پس از انجام آزمایش‌ها، از تمام بیماران MRI از ناحیه‌ی سلاتورسیکا و هیپوتالاموس به عمل آمد و سپس علایم بالینی و رادیولوژیک در دو گروه ماکروپرولاکتینمی

تا ۶۵ کیلو دالتون دارد و کمتر از ۱۰٪ پرولاکتین سرم را تشکیل می‌دهد و فرم پرولاکتین خیلی بزرگ^۱ که وزن مولکولی ۱۷۰-۱۵۰ کیلو دالتون دارد و درصد کوچک ولی متغیری از پرولاکتین سرم را تشکیل می‌دهد.^{۲۴} ماکروپرولاکتین در اکثر مطالعه‌ها، به صورت کمپلکس پرولاکتین و IgG معرفی شده است^{۴،۵} ولی در بعضی از مطالعه‌ها افزایش میزان اتصال پرولاکتین به گلوکز^{۱۱} و یا تجمع و اتصال چند پرولاکتین^{۱۱} نیز به عنوان علت آن ذکر شده است.^{۴-۷} ماکروپرولاکتین کلیرانس کمتری از پرولاکتین منومر دارد^{۸،۶-۱۰} و احتمالاً به علت وزن مولکولی بالا محدود به داخل عروق می‌شود، به همین دلیل قادر نیست به رسپتورهای پرولاکتین برسد و بیواکتیویته آن نیز کمتر است.^{۲،۴،۱۱،۱۲} در بعضی از بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی، ماکروپرولاکتین فرم غالب پرولاکتین سرم (بیش از ۸۵٪ کل پرولاکتین سرم) را تشکیل می‌دهد.^۱ در این بیماران سطح گونادوتروپین‌ها و هورمون‌های جنسی، طبیعی گزارش شده است^{۱۳،۱۴} ولی ممکن است علایم بالینی اندکی به صورت اختلال عملکرد جنسی، گالاکتوره و استئوپروز رخ دهد.^{۱۵} شیوع ماکروپرولاکتینمی (هیپرپرولاکتینمی کاذب) در هیپرپرولاکتینمی در کل مطالعه‌ها حدود ۲۵-۵٪ بود.^{۲،۱۵} شیوع ماکروپرولاکتینمی در زنان حامله ۲/۷٪،^{۱۶} در هیپرپرولاکتینمی دارویی ۲/۷٪،^۹ در نوع ایدیوپاتیک ۱۶٪^{۹،۱۷} در پرولاکتینما ۲/۷٪^۹ و در جمعیت عادی ۱/۳٪ گزارش شده است. اندازه‌گیری پرولاکتین سرم یک روش کلیدی برای شناسایی بیمارانی است که نیاز به بررسی بیشتر و درمان با آگونیست‌های دوپامین دارند.^۱ در روش‌های مرسوم ایمونواسی که برای اندازه‌گیری پرولاکتین استفاده می‌شود ماکروپرولاکتین نیز محاسبه می‌گردد لذا در تشخیص افتراقی هیپرپرولاکتینمی باید ماکروپرولاکتینمی را مد نظر داشت و عدم توجه به آن می‌تواند منجر به اقدامات تشخیصی و درمانی غیر ضروری گردد. برای تشخیص جزء ماکروپرولاکتین از روش کلاسیک GFC استفاده می‌شود ولی این روش وقت و هزینه‌ی زیادی می‌طلبد و روش ایده‌آلی برای استفاده معمول آزمایشگاهی نیست.^{۱۸} اخیراً از یک روش آلترناتیو به صورت وسیع برای تشخیص ماکروپرولاکتینمی استفاده می‌شود. این روش رسوب

i- Macroprolactin

ii- Glycosylation

iii- Prolactin aggregate

iv- Recovery Rate

جدول ۱- پرولاکتین بیماران ماکروپرولاکتینمی قبل و بعد از رسوب با پلی اتیلن گلیکول

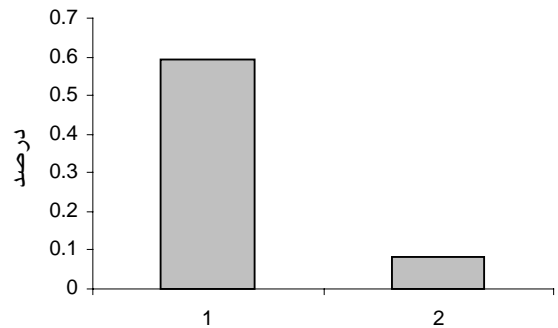
| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----|----|-----|-----|----|----|-----|----|-----|-----|----|-----|----|----|
| پرولاکتین قبل از رسوب | ۶۸ | ۲۶ | ۲۵۰ | ۲۰۰ | ۴۳ | ۶۲ | ۱۰۰ | ۴۸ | ۴۹۴ | ۱۹۰ | ۴۵ | ۲۶۸ | ۲۵ | ۲۵ |
| پرولاکتین بعد از رسوب | ۲۰ | ۱۴ | ۳۵ | ۳۰ | ۱۰ | ۲۰ | ۲۲ | ۳ | ۹۹ | ۱۲ | ۹ | ۵۴ | ۱۱ | ۱۰ |

هیپرپرولاکتینمی واقعی با یکدیگر مقایسه شدند. در این مطالعه متغیرهای بالینی گالاکتوره (خروج شیر از پستان‌ها) و اولیگومنوره (مدت سیکل ماهانه بیش از ۳۵ روز) تعریف در نظر گرفته شده‌اند.

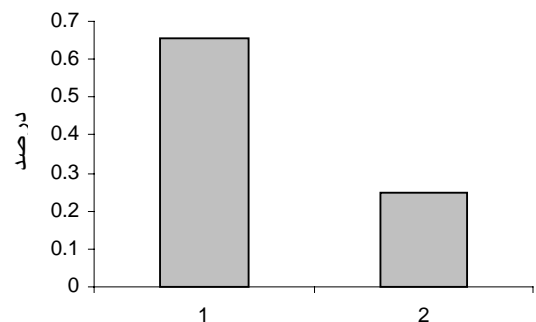
ویژگی‌های مورد نظر بیماران بر اساس شاخص‌های مرکزی، پراکنندگی و توزیع فراوانی بیان شده است. برای بیان متغیرهای گالاکتوره، اختلال پریود و یافته‌های غیر طبیعی در رادیولوژی در دو گروه از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. در همه‌ی محاسبه‌ها $p < 0.01$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

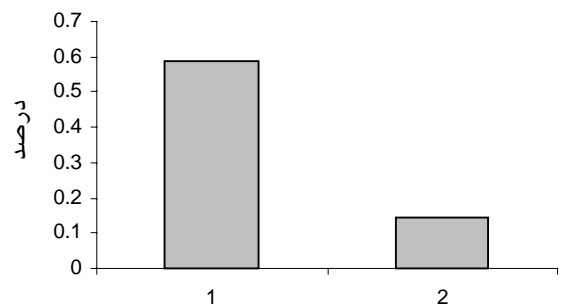
از ۵۰ بیمار مورد مطالعه ۶ بیمار مرد و ۴۴ بیمار زن بود. سن بیماران بین ۱۸ تا ۶۰ سال و متوسط سن بیماران ۲۹ سال بوده است. میزان پرولاکتین سرم در تمام بیماران قبل از رسوب بین ۳۵ تا ۴۲۰ و پس از رسوب بین ۳ تا ۳۶۰ بود. در همه‌ی بیماران پس از رسوب، مقدار پرولاکتین کمتر از قبل از رسوب گزارش شد. در ۱۴ بیمار پس از رسوب با پلی اتیلن گلیکول، میزان پرولاکتین بیش از ۶۰٪ کاهش یافت و وجود ماکروپرولاکتین اثبات شد. ۱۲ نفر از این بیماران زن و ۲ بیمار مرد بودند. در این بیماران پرولاکتین سرم پس از رسوب از ۶۸ به ۲۰، از ۲۶ به ۱۴، از ۲۵۰ به ۳۵، از ۲۰۰ به ۳۰، از ۴۳ به ۱۰، از ۶۲ به ۲۰، از ۱۰۰ به ۲۲، از ۴۸ به ۳، از ۴۹۴ به ۹۹، از ۱۹۰ به ۱۲، از ۴۵ به ۹، از ۲۶۸ به ۵۴، از ۲۵ به ۳۵، از ۲۵۰ به ۳۵، از ۱۱۰ $\mu\text{g/L}$ و از ۳۵ به ۱۰. بعد از رسوب به محدوده‌ی طبیعی رسید (جدول ۱). سطح سرمی پرولاکتین به طور متوسط در این گروه ۱۳۳ بود و پس از رسوب به ۲۵ کاهش یافت یعنی به طور متوسط ۸۳٪ رسوب با PEG رخ داد. در ۱۲ نفر از بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی MRI طبیعی گزارش گردید ولی در یک بیمار میکروآدنوم و در دیگری سندرم سلای خالی گزارش شد. فقط یک نفر از بیماران زن مبتلا به



نمودار ۱- شیوع گالاکتوره در هیپرپرولاکتینمی (۱) و ماکروپرولاکتینمی (۲)



نمودار ۲- شیوع اولیگومنوره در هیپرپرولاکتینمی (۱) و ماکروپرولاکتینمی (۲)



نمودار ۳- شیوع MRI غیر طبیعی در هیپرپرولاکتینمی (۱) و ماکروپرولاکتینمی (۲)

ماکروپرولاکتینمی دچار گالاکتوره (۳/۸٪) و ۳ بیمار دچار اولیگومنوره بودند (۲۵٪) و ۲ بیمار مرد فاقد اختلال جنسی بودند. ۳۶ بیمار (۳۲ زن و ۲ مرد) مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی بودند. سطح سرمی پرولاکتین به طور متوسط در این گروه ۱۲۰ بود و پس از رسوب به ۹۰ کاهش یافت یعنی به طور متوسط ۲۲٪ رسوب با PEG رخ داد. ۵۹/۴٪ بیماران زن مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی دارای گالاکتوره و ۶۵/۶٪ آن‌ها دارای اولیگومنوره بودند و تمام مردان مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی ناتوانی جنسی داشتند. در ۱۹ نفر (۵۲/۸٪) از این بیماران در MRI وجود آدنومای هیپوفیز اثبات شد. تفاوت شیوع گالاکتوره در دو گروه بیماران با آزمون فیشر با $\chi^2 = 9/17$ و $p = 0/02$ قابل ملاحظه بود (نمودار ۱). تفاوت شیوع اولیگومنوره در دو گروه بیماران با آزمون فیشر با $\chi^2 = 5/908$ و $p = 0/019$ قابل ملاحظه بود (نمودار ۲). تفاوت یافته‌های رادیولوژیک در دو گروه بیماران با آزمون فیشر با $\chi^2 = 6/131$ و $p = 0/013$ به دست آمد (نمودار ۳).

بحث

هیپرپرولاکتینمی واقعی با وجود پرولاکتین منومر زیاد در سرم مشخص می‌شود.^{۲۱} ماکروپرولاکتین نوعی پرولاکتین با وزن مولکولی زیاد و بیواکتیویته‌ی کم است که در روش‌های مرسوم ایمونواسی به همراه پرولاکتین منومر در آزمایش شرکت می‌کند. غلظت ماکروپرولاکتین معمولاً با روش کروماتوگرافی فیلتراسیون ژلی (GFC) تعیین می‌شود و می‌تواند ۵ تا ۹۹٪ کل پرولاکتین سرم را تشکیل دهد.^۹ نتایج مطالعه‌های انجام شده نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی را نمی‌توان فقط با توجه به علایم بالینی از هیپرپرولاکتینمی واقعی افتراق داد چون تعدادی از این بیماران دارای علایم خفیف اولیگومنوره و گالاکتوره نیز می‌باشند^{۲۲،۲۳} و حتی در بعضی از مطالعه‌ها شیوع اولیگومنوره و گالاکتوره در این بیماران بیشتر از بیماران هیپرپرولاکتینمی واقعی بوده است.^{۲۴} در این مطالعه علایم بالینی بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی به صورت قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی بود. به دلیل اینکه ۱۰ تا ۲۰٪ افراد طبیعی در اتوپسی دارای میکروآدنوم نیز می‌باشند، در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی نیز ممکن است وجود همزمان انسیدانتالومای هیپوفیز تشخیص

را دشوارتر کند؛ به طوری که در یک مطالعه^{۲۴} در ۲۰٪ بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی یافته‌های غیر طبیعی در سی‌تی‌اسکن وجود داشت. در این مطالعه اختلال رادیولوژیک در بیماران ماکروپرولاکتینمی به صورت قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی بود. همچنین کاهش پرولاکتین سرم و بهبود گالاکتوره با درمان با آگونست‌های دوپامین نیز ممکن است در این بیماران رخ دهد، لذا ماکروپرولاکتینمی می‌تواند منجر به اختلال در امر تشخیص و درمان^۲ و منجر به صرف وقت و هزینه‌ی زیاد و انجام درمان‌های غیرصحيح و حتی به ندرت جراحی‌های غیر ضروری گردد.^{۲۵-۲۷}

روش استاندارد تشخیص میزان ماکروپرولاکتین در سرم GFC است ولی این روش وقت و هزینه‌ی زیادی را طلب می‌کند و در هر آزمایشگاهی قابل انجام نیست.^{۱۸} اخیراً از روش رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول برای تعیین مقدار ماکروپرولاکتین سرم استفاده می‌شود که روشی ارزان و نسبتاً دقیق محسوب می‌شود و نتایج حاصل از آن در اکثر موارد قابل مقایسه با روش GFC می‌باشد.^{۲۱} در این مطالعه در ۵۰ بیمار مبتلا به هیپرپرولاکتینمی از این روش برای تعیین میزان ماکروپرولاکتین استفاده شد. با این روش در ۲۸٪ بیماران وجود ماکروپرولاکتینمی اثبات شد. در مطالعه‌های مشابهی که در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی انجام شده است نتایج متفاوت است. ماکروپرولاکتینمی در مطالعه‌ای در مجارستان^{۲۸}، در اسپانیا^{۲۹}، در انگلستان^{۲۱}، در ایرلند^{۲۴} و در برزیل^{۳۲} ۴۶٪ در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی شیوع داشته است. در مقایسه‌ی علایم بالینی دو گروه مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی و ماکروپرولاکتینمی، علایم بالینی به صورت قابل ملاحظه‌ای در گروه ماکروپرولاکتینمی کمتر از گروه هیپرپرولاکتینمی واقعی بوده است. تفاوت یافته‌های رادیولوژیک در دو گروه نیز قابل ملاحظه بوده است.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه با روش رسوب ماکروپرولاکتین با پلی‌اتیلن گلیکول، فراوانی ماکروپرولاکتینمی در بیماران هیپرپرولاکتینمی ۲۸٪ و شیوع علایم بالینی و رادیولوژیک به صورت قابل ملاحظه‌ای در بیماران ماکروپرولاکتینمی کمتر از بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی واقعی بود.

حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد برای انجام این مطالعه صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماید.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد ۸۴۱۸۴ انجام شده است. نگارندگان از

References

- Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med*. 1999; 44 (12): S1085-90.
- Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003; 49: 1504-9.
- Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 175-92.
- Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza MA, Santos MA, Friesen HG. Characterization of big, big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 365-72.
- 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: 252-5.
- Carlson HE, Markoff E, Lee DW. On the nature of serum prolactin in two patients with macroprolactinemia. *Fertil Steril*. 1992; 58: 78-87.
- 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: 2342-6.
- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 497-500.
- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 438-45.
- Heaney AP, Laing I, Walton L, Seif MW, Beardwell CG, Davis JR. Misleading hyperprolactinaemia in pregnancy. *Lancet*. 1999; 353: 720.
- Andersen AN, Pedersen H, Djursing H, Andersen BN, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril* 1982; 38: 625-8.
- Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3107-10.
- Fraser IS, Lun ZG, Zhou JP, Herington AC, McCarron G, Caterson I, et al. Detailed assessment of big big prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 585-92.
- Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 497-500.
- Ismail AA, Walker PL, Fahie-Wilson MN, Jassam N, Barth JH. Prolactin and macroprolactin: a case report of hyperprolactinaemia highlighting the interpretation of discrepant results. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 298-300.
- Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 586-90.
- 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: 1226-9.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-631.
- Bjoro T, Johansen E, Frey HH, Turtur A, Torjesen PA. Different responses in little and bigbig prolactin to metoclopramide in subjects with hyperprolactinemia due to 150-170 kD (bigbig) prolactin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 308-12.
- Atha DH, Ingham KC. Mechanism of precipitation of proteins by polyethylene glycols. Analysis in terms of excluded volume. *J Biol Chem* 1981; 256: 12108-17.
- Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 252-8.
- Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, Kneffel P, Goth M, Szoke D, et al. Macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemia. *Orv Hetil* 2003; 144: 2121-7.
- Whitaker MD, Klee GG, Kao PC, Randall RV, Hesser DW. Demonstration of biological activity of prolactin molecular weight variants in human sera. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 826-30.
- Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 327-31.
- Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 119-26.

26. Olukoga AO, Dornan TL, Kane JW. Three cases of macroprolactinaemia. *J R Soc Med* 1999; 92: 342-4.
27. Guay AT, Sabharwal P, Varma S, Malarkey WB. Delayed diagnosis of psychological erectile dysfunction because of the presence of macroprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2512-4.
28. Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, Goth MI, Kneffel P, Szoke D, et al. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Endocrine* 2003; 22: 267-73.
29. Garcia Menendez L, Diez Hernandez A, Ciriza de los Rios C, Delgado Gomez M, Orejas Garcia A, Fernandez Erales AL, et al. Macroprolactin as etiology of hyperprolactinemia. Method for detection and clinical characterization of the entity in 39 patients. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 459-64.
30. Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M, Beckett GJ. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 339-46.
31. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5410-5.
32. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 327-31.