

همراهی ماکروپرولاکتینمی در بیماران دارای علایم هیپراندروژنیسم

دکتر مرتضی تقوی، دکتر صدیقه فاطمی

بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی مشهد، دانشکده‌ی پزشکی، بخش تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم
مشهد، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان قائم، بخش داخلی غدد، دکتر مرتضی تقوی؛
e-mail: mortezataghavi2003@yahoo.com

چکیده

مقدمه: اگرچه وجود هیپروپرولاکتینمی در زنانی که با علایم بالینی یا آزمایشگاهی هیپراندروژنیسم، اختلال‌های قاعدگی و تخمدان‌های کیستیک در سونوگرافی مراجعه می‌کنند می‌تواند رد کننده‌ی تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک باشد، هیپروپرولاکتینمی در زنان دارای علایم هیپراندروژنیسم شایع است. ماکروپرولاکتینمی می‌تواند عامل هیپروپرولاکتینمی در تعداد زیادی از موارد هیپروپرولاکتینمی از جمله زنان دارای علایم هیپراندروژنیسم باشد و منجر به اقدام‌های غیرضروری تشخیصی - درمانی، و رد اشتباه سندرم تخمدان پلی کیستیک شود. هدف از این مطالعه بررسی ماکروپرولاکتینمی در زنان مبتلا به علایم هیپراندروژنیسم و هیپروپرولاکتینمی به طور همزمان بود. مواد و روش‌ها: در ۲۰۰ زن ۱۴ تا ۴۰ ساله‌ی دارای علایم هیپراندروژنیسم که در سال‌های ۸۵-۱۳۸۳ به درمانگاه غدد بیمارستان قائم مراجعه کرده بودند، سطح پرولاکتین سرم اندازه‌گیری شد. در صورت تأیید وجود هیپروپرولاکتینمی قابل ملاحظه (پرولاکتین بیشتر از ۳۵ میکروگرم در لیتر) سرم بیماران با آزمون رسوب با پلی اتیلن گلیکول برای ماکروپرولاکتینمی بررسی شد. یافته‌ها: ۳۸ (۱۹٪) بیمار افزایش سطح پرولاکتین داشتند که در ۹ نفر این افزایش قابل ملاحظه بود. ماکروپرولاکتینمی در ۵ بیمار تشخیص داده شد و در این بیماران تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک نیز گذاشته شد. در ۴ بیمار باقیمانده، هیپروپرولاکتینمی از نوع واقعی بود. نتیجه‌گیری: برای جلوگیری از رد غلط سندرم تخمدان پلی کیستیک و انجام اقدام‌های تشخیصی و درمانی گران و غیر ضروری و مصرف نامناسب آگونیست‌های دوپامینرژیک لازم است در زنانی که با علایم هیپراندروژنیسم و هیپروپرولاکتینمی توأم مراجعه می‌کنند، ابتدا ماکروپرولاکتینمی رد شود.

واژگان کلیدی: ماکروپرولاکتینمی، هیپروپرولاکتینمی، هیپراندروژنیسم، آزمون رسوبی با پلی اتیلن گلیکول

دریافت مقاله: ۸۶/۲/۲ - دریافت اصلاحیه: ۸۶/۹/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۶/۹/۲۲

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌سیستیک شایع‌ترین اختلال درون‌ریز در زنان در سنین باروری است. دو جزء اصلی تشخیص این سندرم اختلال قاعدگی و هیپراندروژنیسم بالینی یا آزمایشگاهی است ولی برای تأیید تشخیص، سایر علل از جمله هیپروپرولاکتینمی باید رد شوند.^{۱-۴} از طرف دیگر هیپروپرولاکتینمی در زنانی که با علایم هیپراندروژنیسم و اختلال‌ها قاعدگی مراجعه می‌کنند شایع است و تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را زیر سؤال می‌برد.^{۴-۶}

پرولاکتین در سه اندازه مولکولی کوچک (۹۰٪ پرولاکتین سرم)، بزرگ و خیلی بزرگ (ماکروپرولاکتین) وجود دارد.^{۷-۹} ماکروپرولاکتین در بیشتر مطالعه‌ها کمپلکس پرولاکتین و ایمونوگلوبولین جی (IgG)^{۱۰،۱۱} و در بعضی از مطالعه‌ها افزایش میزان اتصال پرولاکتین به گلوکز و یا تجمع و اتصال چند پرولاکتین معرفی شده است.^{۱۲-۱۳} ماکروپرولاکتین کلیرانس کمتر^{۱۴-۱۶} و فعالیت بیولوژیک کمتری از پرولاکتین کوچک (منومر) دارد^{۱۷،۱۸} و می‌تواند در بعضی از بیماران شکل غالب پرولاکتین سرم (بیش از ۸۵٪ کل پرولاکتین سرم) را تشکیل دهد.^۷ همراهی ماکروپرولاکتینمی در زنان دارای

علایم هیپراآندروژنیسم می‌تواند منجر به اقدام‌های تشخیصی و درمانی گران و غیر ضروری شود و به طور کاذب سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را رد کند. برای بررسی ماکروپرولاکتینمی از روش کلاسیک کروماتوگرافی با وقت و هزینه‌ی زیاد استفاده می‌شود^{۱۹} ولی با روش ارزان و سریع رسوب ماکروپرولاکتین با پلی‌اتیل‌گلیکول نیز یافته‌های قابل قبولی به دست می‌آید.^{۲۰،۲۱} هدف از این مطالعه پاسخ به این سؤال بود که آیا در زنانی که دارای علایم هیپراآندروژنیسم و هیپرپرولاکتینمی همزمان هستند علت هیپرپرولاکتینمی واقعی است یا ماکروپرولاکتینمی علت هیپرپرولاکتینمی است؛ زیرا در هر کدام از این موارد تشخیص و درمان هیپراآندروژنیسم متفاوت است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، ۲۰۰ زن دارای علایم هیپراآندروژنیسم که در طول ۲۴ ماه (از مهر ماه ۸۳ تا مهر ۸۵) به درمانگاه غدد بیمارستان قائم مشهد مراجعه کرده بودند تحت بررسی شدند. هیپراآندروژنیسم با آکنه و هیرسوتیسم Ferriman-Gallway ($score > 7$) یا با ریزش موی طرح آندروژنیک تعریف شد.

حجم نمونه بر اساس آزمون برآورد یک نسبت در جامعه (شیوع ۲۵-۳۰٪ هیپرپرولاکتینمی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به عنوان شایع‌ترین علت هیپراآندروژنیسم در زنان) با $\alpha = 0.05$ و $d = 1/5p$ محاسبه شد.

در تمام بیماران پس از گرفتن شرح حال و معاینه‌ی فیزیکی ضمن بررسی‌های تشخیصی، پرولاکتین ناشتا نیز به روش ایمونورادیومتریک اندازه‌گیری شد. در مواردی که سطح پرولاکتین سرم بالاتر از حد طبیعی بود (بیشتر از ۳۰ میکروگرم در لیتر)، هیپرپرولاکتینمی تشخیص داده شد ولی با توجه به اینکه در مطالعه‌های متعدد قبلی در مورد ماکروپرولاکتین نشان داده شده است که ماکروپرولاکتین در پرولاکتین کمتر از ۲۵ میکروگرم در لیتر ($700 \mu\text{g/L}$) جزء قابل ملاحظه‌ای از پرولاکتین سرم آنها را تشکیل نمی‌دهد^{۲۲} در بیمارانی که سطح سرمی پرولاکتین آنها بیشتر یا مساوی $25 \mu\text{g/L}$ بود، پرولاکتین مجدداً به روش ایمونورادیومتریک (IRMA) با کیت شرکت کاوشیار و دستگاه گاماکانتر (Gamma 1) ساخت کشور سوئیس در شرایط استاندارد و ناشتا اندازه‌گیری شد و سپس ۲۰۰ میکرولیتر از سرم با

حجم مشابهی از پلی‌اتیل‌گلیکول در $\text{pH} = 7.4$ مجاور شد 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 با همان روش اندازه‌گیری و تفاوت این دو به صورت درصد بیان شد. 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 پلی‌اتیل‌گلیکول بیشتر از ۶۰٪ بود) وجود ماکروپرولاکتینمی اثبات شده تلقی شد^{۲۱،۲۲} کنترل کیفی آزمایش پرولاکتین با مقایسه با منحنی استانداردها و سرم کنترل اصلی ارائه شده توسط شرکت سازنده‌ی کیت آزمایش انجام شد.

یافته‌ها

در ۲۰۰ بیمار زن بررسی شده سن ۴۰-۱۴ سال (متوسط سن $24 \pm 5/6$ سال) بود. میزان پرولاکتین سرم در ۳۸ (۱۹٪) بیمار بالاتر از ۳۰ میکروگرم در لیتر گزارش شد. در ۹ بیمار از کل بیماران (۴/۵٪) افزایش پرولاکتین قابل ملاحظه (بیشتر از ۳۵ میکروگرم در لیتر) بود. در این بیماران، بررسی سرم از نظر ماکروپرولاکتین با آزمون رسوب با پلی‌اتیل‌گلیکول انجام شد.

در ۵ بیمار پس از رسوب با پلی‌اتیل‌گلیکول میزان پرولاکتین بیش از ۶۰٪ کاهش یافت و وجود ماکروپرولاکتین اثبات شد. در هر ۵ بیمار، پرولاکتین بعد از رسوب به محدوده‌ی طبیعی رسید (جدول ۱). سطح سرمی پرولاکتین به طور متوسط در این گروه $89 \pm 61/13$ میکروگرم در لیتر بود و پس از رسوب به $17/6 \pm 6/2$ میکروگرم در لیتر کاهش یافت یعنی به طور متوسط ۸۰٪ رسوب کرد. نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) در این بیماران به طور متوسط $26/8 \pm 2/9$ بود.

در ۴ بیمار هیپرپرولاکتینمی واقعی وجود داشت. سطح سرمی پرولاکتین به طور متوسط در این گروه $52 \pm 10/3$ میکروگرم در لیتر بود و پس از رسوب به $48/5 \pm 9/1$ میکروگرم در لیتر کاهش یافت یعنی کمتر از ۷٪ رسوب با PEG رخ داد. BMI در این بیماران به طور متوسط $31/7 \pm 8/3$ کیلوگرم بر متر مربع بود. یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی این ۹ بیمار در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱- ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی ۹ بیمار زن دارای هیپراندروژنیسم و هیپرپرولاکتینمی

| سن (سال) | BMI (کیلوگرم بر مترمربع) | ماکروپرولاکتینمی | پرولاکتین پس از رسوب (میکروگرم در لیتر) | پرولاکتین (میکروگرم در لیتر) | هیرسوتیسم | اختلال‌های قاعدگی | ریزش مو | آکنه |
|----------|--------------------------|------------------|---|------------------------------|-----------|-------------------|---------|------|
| ۲۰ | ۲۸ | + | ۱۰ | ۳۵ | - | + | + | - |
| ۱۹ | ۲۳ | + | ۱۲ | ۱۹۰ | + | + | - | + |
| ۲۷ | ۲۶ | + | ۲۴ | ۵۶ | + | + | - | - |
| ۲۲ | ۲۶ | + | ۲۰ | ۶۴ | + | + | - | + |
| ۲۲ | ۳۱ | + | ۲۲ | ۱۰۰ | + | + | + | + |
| ۲۴ | ۳۲ | - | ۵۰ | ۵۶ | - | + | + | + |
| ۳۷ | ۳۷ | - | ۳۸ | ۴۰ | + | + | - | - |
| ۱۹ | ۲۸ | - | ۶۰ | ۶۴ | + | + | - | + |
| ۲۵ | ۳۰ | - | ۴۶ | ۴۸ | + | + | + | - |

بحث

در مورد افزایش سطح پرولاکتین در هیپراندروژنیسم مطالعه‌های زیادی انجام شده است ولی در مورد علت این همراهی اطلاعات زیادی در دست نیست. افزایش استرون سرم^۴ و تغییرات ترشحی اپیوئید و دوپامینرژیک در سطح هیپوتالاموس^۵ در بیماران دارای هیپراندروژنیسم به عنوان سازوکار این همراهی ذکر شده‌اند. در مورد ارزیابی و درمان بیماران دارای علائم هیپراندروژنیسم که با هیپرپرولاکتینمی مراجعه می‌کنند هیچ دستورالعمل مشخصی وجود ندارد بنابراین ارزیابی این بیماران مشکل است^{۳۳} و در صورتی که علت افزایش پرولاکتین، ماکروپرولاکتینمی باشد نه تنها اقدام‌های تشخیصی و درمانی پرهزینه‌ای را به بیماران تحمیل می‌کند بلکه تشخیص و درمان بیماری اصلی زمینه‌ای را نیز به تأخیر می‌اندازد. به تازگی استفاده از روش رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول برای تعیین مقدار ماکروپرولاکتین سرم استفاده می‌شود که روشی ارزان و به نسبت دقیق است در این مطالعه در بیماران دارای علائم هیپراندروژنیسم توأم با هیپرپرولاکتینمی قابل ملاحظه از این روش برای تعیین میزان ماکروپرولاکتین استفاده شد. پس از بررسی ۲۰۰ بیمار مبتلا به هیپراندروژنیسم در ۱۹٪ کل بیماران هیپرپرولاکتینمی و در ۴/۵٪ آنها (۹ بیمار)

هیپرپرولاکتینمی قابل ملاحظه وجود داشت. در ۵۵٪ بیماران دارای هیپرپرولاکتینمی قابل ملاحظه (۵ بیمار) با روش رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول، ماکروپرولاکتینمی اثبات شد. در این بیماران با توجه به اینکه دارای ویژگی‌های تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بودند، تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تأیید شد. در ۴ بیمار دیگر هیپرپرولاکتینمی واقعی وجود داشت. در پیگیری‌های بعدی و بررسی‌های رادیولوژیک در یک بیمار، میکروآدنومای هیپوفیز مشاهده شد و این بیمار تشخیص میکروپرولاکتینما گرفت و در سه بیمار دیگر با توجه به طبیعی بودن بررسی‌های رادیولوژیک، هیپرپرولاکتینمی ایدئوپاتیک تشخیص داده شد. در مطالعه‌ی مشابهی در اسپانیا^{۳۴} از ۱۰۹ بیمار مبتلا به علائم هیپراندروژنیسم، ۸ بیمار دارای هیپرپرولاکتینمی بودند که در ۴ بیمار علت هیپرپرولاکتینمی ماکروپرولاکتینمی گزارش شد.

در این مطالعه نشان داده شد که علت هیپرپرولاکتینمی در بیماران دارای علائم هیپراندروژنیسم می‌تواند ماکروپرولاکتینمی باشد، بنابراین برای جلوگیری از رد غلط سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و انجام اقدام‌های تشخیصی گران و غیر ضروری و مصرف نامناسب آگونیست‌های دوپامینرژیک لازم است غربالگری برای ماکروپرولاکتین با روش ارزان و آسان رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول انجام شود.

References

- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
- Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17: 2495-9.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
- Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano AM, Indovina D, Janni A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCO): correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 105: 99-104.
- Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984; 41: 719-25.
- Milewicz A. Prolactin levels in the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 1984; 29: 193-6.
- Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44 Suppl 12: 1085-90.
- 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.
- Freeman ME, Kanyicska B, Levant A, Nabgy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-631.
- Bjørø T, Johansen E, Frey HH, Turter 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. *J Biol Chem* 1981; 256: 12108-7.
- 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.
- Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 77-84.
- Escobar-Morreale HF. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 ; 82: 1697-9.

Original Article**Association of Macroprolactinemia in Patients Presenting with Hyperandrogenic Symptoms**

Taghavi M, Fatemi S.

Endocrine Research Center, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran
e-mail: mortezataghavi2003@yahoo.com**Abstract**

Introduction: Hyperprolactinemia is an exclusion criterion for the diagnosis of polycystic ovarian syndrome (PCOS) in women presenting with a combination of clinical or paraclinical hyperandrogenism, menstrual dysfunction and polycystic ovaries following ultrasonography; however hyperprolactinemia is common in hyperandrogenic women. Macroprolactinemia may account for a significant number of hyperprolactinemic sera including hyperandrogenic women and this may lead to unnecessary diagnostic and therapeutic procedures and false exclusion of PCOS. The aim of this study was evaluation of macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms and hyperprolactinemia. **Material and Methods:** In a series of 200 hyperandrogenic women, aged 14-40 years, presenting to the endocrine clinic of Ghaem Hospital between 2004-2006, serum prolactin was measured. If there was significant hyperprolactinemia ($>35\mu\text{g/L}$), they were investigated for the presence of macroprolactinemia using the polyethylene glycol precipitation test. **Results:** Thirty-eight (19%) patients had raised serum prolactin, of whom in 9, the rise was significant. Macroprolactinemia was detected in 5, and they were diagnosed with PCOS. In the remaining 4 patients, there was true hyperprolactinemia. **Conclusion:** it is necessary to rule out macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms and hyperprolactinemia to prevent false exclusion of PCOS, expensive and unnecessary diagnostic procedures and inappropriate use of dopaminergic agonists.

Key Words: Macroprolactinemia, Hyperprolactinemia, Hyperandrogenism, Polyethylene glycol precipitation test