

هراهی ماکروپرولاکتینمی در بیماران دارای علایم هیپرآندروروژنیسم

دکتر مرتضی تقی، 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 تقی؛
e-mail: mortezataghavi2003@yahoo.com

چکیده

مقدمه: اگرچه وجود هیپرپرولاکتینمی در زنانی که با علایم بالینی یا آزمایشگاهی هیپرآندروروژنیسم، اختلال‌های قاعده‌گی و تخدمان‌های کیستیک در سونوگرافی مراجعه می‌کنند می‌تواند رد کننده‌ی تشخیص سندروم تخدمان پلی‌کیستیک باشد، هیپرپرولاکتینمی در زنان دارای علایم هیپرآندروروژنیسم شایع است. ماکروپرولاکتینمی می‌تواند عامل هیپرپرولاکتینمی در تعداد زیادی از موارد هیپرپرولاکتینمی از جمله زنان دارای علایم هیپرآندروروژنیسم باشد و منجر به اقدام‌های غیرضروری تشخیصی – درمانی، و رد اشتباه سندروم تخدمان پلی‌کیستیک شود. هدف از این مطالعه بررسی ماکروپرولاکتینمی در زنان مبتلا به علایم هیپرآندروروژنیسم و هیپرپرولاکتینمی به طور همزمان بود. مواد و روش‌ها: در ۲۰۰ زن ۱۴ تا ۴۰ ساله‌ی دارای علایم هیپرآندروروژنیسم که در سال‌های ۱۳۸۳-۸۵ به درمانگاه غدد بیمارستان قائم مراجعه کرده بودند، سطح پرولاکتین سرم اندازه‌گیری شد. در صورت تأیید وجود هیپرپرولاکتینمی قابل ملاحظه (پرولاکتین بیشتر از ۳۵ میکروگرم در لیتر) سرم بیماران با آزمون رسوب با پلی‌اتیلن 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 سندروم تخدمان پلی‌کیستیک نیز گذاشته شد. در ۴ بیمار باقیمانده، هیپرپرولاکتینمی از نوع واقعی بود. **نتیجه‌گیری:** برای جلوگیری از رد غلط سندروم تخدمان پلی‌کیستیک و انجام اقدام‌های تشخیصی و درمانی گران و غیر ضروری و مصرف نامناسب آگونیست‌های دوپامینرژیک لازم است در زنانی که با علایم هیپرآندروروژنیسم و هیپرپرولاکتینمی توأم مراجعه می‌کنند، ابتدا ماکروپرولاکتینمی رد شود.

واژگان کلیدی: ماکروپرولاکتینمی، هیپرپرولاکتینمی، هیپرآندروروژنیسم، آزمون رسوبی با پلی‌اتیلن گلیکول

دريافت مقاله: ۸۶/۳ - دریافت اصلاحیه: ۸۶/۹/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۶/۹/۲۲

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 گلوكز و یا تجمع و اتصال چند پرولاکتین معرفی شده است.^{۱۰-۱۳} ماکروپرولاکتین کلیرانس کمتر^{۱۲,۱۳-۱۶} و فعالیت بیولوژیک کمتری از پرولاکتین کوچک (منومر) دارد^{۸,۱۰,۱۷,۱۸} و می‌تواند در بعضی از بیماران شکل غالب پرولاکتین سرم (بیش از ۸۵٪ کل پرولاکتین سرم) را تشکیل دهد.^۷ هراهی ماکروپرولاکتینمی در زنان دارای

مقدمه

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

حجم مشابهی از پلی‌اتیلن‌گلیکول در pH=۷/۴ مجاور شد و به مدت ۱۰ دقیقه در حرارت اتاق انکوبه شد. سپس به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ (۱۸۰۰ گرم) انجام و پس از رسوب مجدداً پرولاکتین در مایع روی مخلوط با همان روش اندازه‌گیری و تفاوت این دو به صورت درصد^۱ 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 پلی‌اتیلن‌گلیکول بیشتر از ۶۰٪ بود) وجود ماکروپرولاکتینیمی اثبات شده تلقی شد^{۲۱,۲۲}. کنترل کیفی آزمایش پرولاکتین با مقایسه با منحنی استانداردها و سرم کنترل اصلی ارایه شده توسط شرکت سازنده‌ی کیت آزمایش انجام شد.

یافته‌ها

در ۲۰۰ بیمار زن بررسی شده سن ۱۴-۴۰ 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 ۲۵ میکروگرم در لیتر) بود. در این بیماران، بررسی سرم از نظر ماکروپرولاکتین با آزمون رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول انجام شد.

در ۵ بیمار پس از رسوب با پلی‌اتیلن‌گلیکول میزان پرولاکتین بیش از ۶۰٪ کاهش یافت و وجود ماکروپرولاکتین اثبات شد. در هر ۵ بیمار، پرولاکتین بعد از رسوب به محدوده 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 $17 \pm 6/2$ میکروگرم در لیتر کاهش یافت یعنی به طور متوسط ۸٪ رسوب کرد. نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) در این بیماران به طور متوسط $26 \pm 2/9$ بود.

در ۴ بیمار هیپرپرولاکتینیمی 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 $48 \pm 9/1$ میکروگرم در لیتر کاهش یافت یعنی کمتر از ۷٪ رسوب با PEG رخ داد. BMI در این بیماران به طور متوسط $31 \pm 7/3$ کیلوگرم بر متر مربع بود. یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی این ۹ بیمار در جدول ۱ خلاصه شده است.

علایم هیپرآندروژنیسم می‌تواند منجر به اقدام‌های تشخیصی و درمانی گران و غیر ضروری شود و به طور کاذب سندروم تحملان پلی‌کیستیک را رد کند. برای بررسی ماکروپرولاکتینیمی از روش کلاسیک کروماتوگرافی با وقت و هزینه‌ی زیاد استفاده می‌شود^{۱۰} ولی با روش ارزان و سریع رسوب ماکروپرولاکتین با پلی‌اتیلن‌گلیکول 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 هیپرآندروژنیسم و هیپرپرولاکتینیمی همزمان هستند علت هیپرپرولاکتینیمی واقعی است یا ماکروپرولاکتینیمی علت هیپرآندروژنیسمی است؛ زیرا در هر کدام از این موارد تشخیص و درمان هیپرآندروژنیسم متفاوت است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، ۲۰۰ زن دارای علایم هیپرآندروژنیسم که در طول ۲۴ ماه (از مهر ماه ۸۳ تا مهر ۸۵) به درمانگاه غدد بیمارستان قائم مشهد مراجعه کرده بودند تحت بررسی شدند. هیپرآندروژنیسم با آنکه و هیرسوتوسیم (score > 7) یا با ریزش موی طرح آندروژنیک تعریف شد. حجم نمونه بر اساس آزمون برآورد یک نسبت در جامعه (شیع ۳۰-۳۵٪ هیپرپرولاکتینیمی در بیماران مبتلا به سندروم تحملان پلی‌کیستیک به عنوان شایع‌ترین علت هیپرآندروژنیسم در زنان) با $a = 0.05$ 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)، هیپرپرولاکتینیمی 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 ۳۵ 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 $35 \mu\text{g/L}$ بود، پرولاکتین مجدداً به روش ایمونورادیومتریک (IRMA) با کیت شرکت کاوشیار و دستگاه کاماکانتر (Gammatic 1) ساخت کشور سوئیس در شرایط استاندارد و ناشتا اندازه‌گیری شد و سپس ۲۰۰ میکرولیتر از سرم با

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

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

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 سندروم تخدمان پلی‌کیستیک بودند، تشخیص سندروم تخدمان 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 ایدیوپاتیک تشخیص داده شد. در مطالعه مشابهی در اسپانیا^۳ از ۱۰۹ بیمار مبتلا به عالیم هیپرآندروژنیسم، 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 عالیم هیپرآندروژنیسم می‌تواند ماکروپرولاکتینمی باشد، بنابراین برای جلوگیری از رد غلط سندروم تخدمان 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.

بحث

در مورد افزایش سطح پرولاکتین در هیپرآندروژنیسم 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 هیپرآندروژنیسم به عنوان سازوکار این همراهی ذکر شده‌اند. در مورد ارزیابی و درمان بیماران دارای عالیم هیپرآندروژنیسم که با هیپرپرولاکتینمی مراجعه می‌کنند هیچ دستورالعمل مشخصی وجود ندارد بنابراین ارزیابی این بیماران مشکل است^۶ و در صورتی که علت افزایش پرولاکتین، ماکروپرولاکتینمی باشد نه تنها اقدام‌های تشخیصی و درمانی پرهزینه‌ای را به بیماران تحمل 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 عالیم هیپرآندروژنیسم توأم با هیپرپرولاکتینمی قابل ملاحظه از این روش برای تعیین میزان ماکروپرولاکتین استفاده شد. پس از بررسی ۲۰۰ بیمار مبتلا به هیپرآندروژنیسم در ۱۹٪ کل بیماران هیپرپرولاکتینمی و در ۴/۵٪ آنها (۹ بیمار)

References

1. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Luciano AA, Chaper FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984; 41: 719-25.
6. Milewicz A. Prolactin levels in the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 1984; 29: 193-6.
7. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44 Suppl 12: 1085-90.
8. 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.
9. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 175-92.
10. 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.
11. 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.
12. Carlson HE, Markoff E, Lee DW. On the nature of serum prolactin in two patients with macroprolactinemia. *Fertil Steril* 1992; 58: 78-87.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Heaney AP, Laing I, Walton L, Seif MW, Beardwell CG, Davis JR. Misleading hyperprolactinaemia in pregnancy. *Lancet* 1999; 353:720.
17. 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.
18. 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.
19. Freeman ME, Kanyicska B, Levant A, Nabgy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-631.
20. 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.
21. Atha DH, Ingham KC. Mechanism of precipitation of proteins by polyethylene glycols. *J Biol Chem* 1981; 256: 12108-7.
22. 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.
23. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 77-84.
24. 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 hyperandrogenemic women. Macroprolactinemia may account for a significant number of hyperprolactinemic sera including hyperandrogenemic 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 hyperandrogenemic 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