مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هشتم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۷۹ ـ ۲۷۵ (پاییز ۱۳۸۵)

مقاله‌ی پژوهشی

فراوانی ماکرو پرولاکتینمی در افراد مبتلا به هیپرپرولاکتینمی با آزمون ساده‌ی رسوب پلی‌اتیلن گلیکول

دکتر ناصر طیبی میبدی، دکتر مهدی فرزادنیا، دکتر سکینه عموئیان، دکتر بهرام معمار، دکتر امیره نجات شکوهی، دکتر فاطمه حیدری، سید داود عبدالمؤمن طوسی

چکیده

مقدمه: هیپرپرولاکتینمی علاوه بر حاملگی در برخی شرایط پاتولوژیک نیز مشاهده می‌شود. بعضی بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی با اتیولوژی نامشخص در گروه ایدیوپاتیک قرار می‌گیرند. این افراد ممکن است متحمل مطالعه‌های مکرر رادیولوژیک، درمان طولانی مدت با بروموکریپتین و حتی اعمال جراحی گردند. شواهد زیادی بر ماکروپرولاکتینمی به عنوان علت اصلی هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک دلالت دارند. ماکروپرولاکتینمی که در آن قسمت عمده‌ی پرولاکتین در گردش از کمپلکس‌های پروتئینی بزرگ (> ۱۵۰ کیلو دالتون) تشکیل شده با فقدان یا درجات خفیفی از علایم مرتبط با هیپرپرولاکتینمی بروز می‌نماید. هدف از این مطالعه بررسی شیوع ماکروپرولاکتینمی در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی است. مواد و روش‌ها: میزان پرولاکتین سرم در ۱۱۳ بیمار با هیپرپرولاکتینمی (پرولاکتین>**µg/L** ۲۸) قبل و پس از رسوب ماکروپرولاکتین به وسیله پلی‌اتیلن گلیکول اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: ۲۳٪ این افراد مبتلا به ماکروپرولاکتینمی بودند. نتیجه‌گیری: با توجه به شیوع بالای ماکروپرولاکتینمی و برای اجتناب از بروز اشتباه در تشخیص و درمان، غربالگری ماکروپرولاکتین برای همه‌ی بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: ماکروپرولاکتین، هیپرپرولاکتینمی، پرولاکتین، پلی‌اتیلن گلیکول
دریافت مقاله: ۸۵/۲/۷ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۵/۴/۲۹ ـ پذیرش مقاله: ۸۵/۶/۷

مقدمه

هیپرپرولاکتینمی علاوه بر حاملگی در موارد دیگری نظیر پرولاکتینوما، تومورهای داخل جمجمه‌ای فشارنده‌ی ساقه هیپوفیز یا هیپوتالاموس، مصرف داروهای محرک پرولاکتین، هیپوتیروئیدیسم، سیروز و نارسایی مزمن کلیه قابل مشاهده می‌باشد.[۱] اما گروهی از افراد مبتلا به هیپرپرولاکتینمی به دلیل اتیولوژی نامشخص در گروه هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک طبقه‌بندی می‌شوند. این افراد ممکن است متحمل مطالعه‌های مکرر رادیولوژیک برای یافتن میکروآدنوم، درمان طولانی مدت با بروموکریپتین و حتی اعمال جراحی گردند. هم‌اکنون شواهد زیادی دلالت بر وجود ماکروپرولاکتینمی ـ که در آن بیشتر پرولاکتین در گردش از کمپلکس‌های بزرگ پروتئینی (با وزن مولکولی بیشتر از ۱۵۰ کیلودالتون) تشکیل شده است ـ به عنوان عامل اصلی هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک دارند.[۲]

در مطالعه‌ی انجام شده در سال ۲۰۰۱ توسط لسلی با آزمون رسوب پلی‌اتیلن گلیکول از بین ۱۲۲۵ مورد با هیپرپرولاکتینمی در ۳۲۲ بیمار (۲۶٪) ریکاوری کمتر از ۴۰٪ بود که ماکروپرولاکتینمی تشخیص داده شد.[۳] علاوه بر این

بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی مشهد، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** مشهد، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش آسیب‌شناسی، دکتر ناصر طیبی میبدی e-mail: naser_tayyebi @yahoo.com

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

در سایر مطالعه‌های مشابه نیز شیوع ماکروپرولاکتینمی بین ۲۶-۱۰٪ گزارش شده است.[۴،۵] لذا اطلاع از وجود و تشخیص این عامل اتیولوژیک شایع، فواید فراوانی در زمینه‌ی صرف وقت، هزینه‌های تشخیصی و درمانی به همراه خواهد داشت. بنا بر این تصمیم گرفتیم تا با غربالگری ماکروپرولاکتینمی به وسیله آزمون پلی‌اتیلن گلیکول شیوع آن را تعیین و بر لزوم انجام این آزمون در موارد ایدیوپاتیک هیپرپرولاکتینمی تأکید نماییم.

مواد و روش‌ها

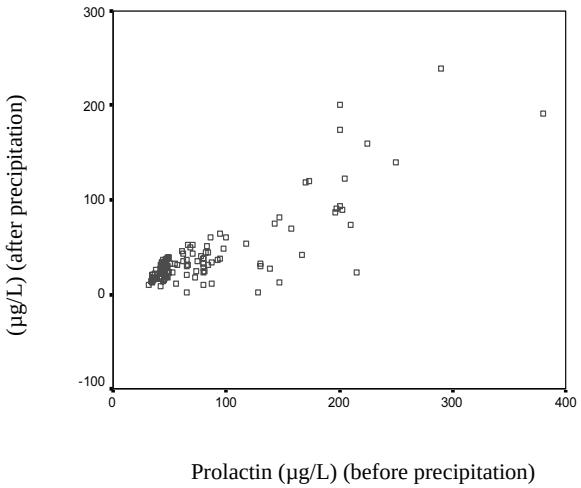
جمعیت مورد مطالعه شامل کلیه‌ی بیماران زن غیر حامله با درخواست سنجش پرولاکتین سرم به دلیل مشکلات قاعدگی و نازایی از تاریخ ۸۳/۱۱/۲۱ تا ۸۴/۹/۲۸ مراجعه کننده به آزمایشگاه کلینیک ویژه‌ی بیمارستان امام رضا (ع) بود. پرولاکتین سرم به روش ایمونورادیومتریک (IRMA) به کمک ید ۱۲۵ (کیت کاوشیار ایران) و با استفاده از دستگاه گاما کانتر مدل گاماماتیک ۱ (GAMAmatic 1) اندازه‌گیری شد. نمونه‌های سرمی با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی نشان‌دار شده به وسیله‌ی ید ۱۲۵ علیه دو اپی‌توپ مختلف پرولاکتین به درون لوله‌های پوشیده شده 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 شد.

حساسیت آزمون کمتر از ۱۰ میلی واحد در لیتر و ویژگی آن با توجه به وجود کمتر از ۰/۱٪ واکنش متقاطع با هورمون‌های TSH، LH، FSH، hCG و GH بالا بود. بعد از سنجش، افراد دارای سطح پرولاکتین سرمی بیش از ۱۰۰۰mu/L (۲۸ µg/L) مبتلا به هیپرپرولاکتینمی در نظر گرفته شدند[۲] برای آزمون میزان ماکروپرولاکتین سرم آزمایش رسوب پلی‌اتیلن گلیکول انجام شد.

با توجه به محاسبه‌ی حجم نمونه در مطالعه‌های شیوع سنجی و با در نظر گرفتن شیوع ۲۰ درصدی ماکروپرولاکتینمی در فاصله‌ی زمانی مورد نظر، ۱۱۳ نفر انتخاب شدند. برای انجام این آزمون پس از مخلوط نمودن حجم برابر (۲۰۰ µL) از سرم بیمار و محلول پلی‌اتیلن گلیکول (۶۰۰۰) ۲۵٪ و سانتریفوژ در ۱۵۰۰ g به مدت ۳۰ دقیقه، مجدداً میزان پرولاکتین در سرم روی نمونه اندازه‌گیری شد افرادی که پس از انجام آزمون رسوب پلی‌اتیلن گلیکول، در سرم روی نمونه دارای مقادیر پرولاکتین کمتر از ۴۰٪ میزان اولیه بودند (Recovery <۴۰٪) مبتلا به ماکروپرولاکتینمی در نظر گرفته شدند.[۳]

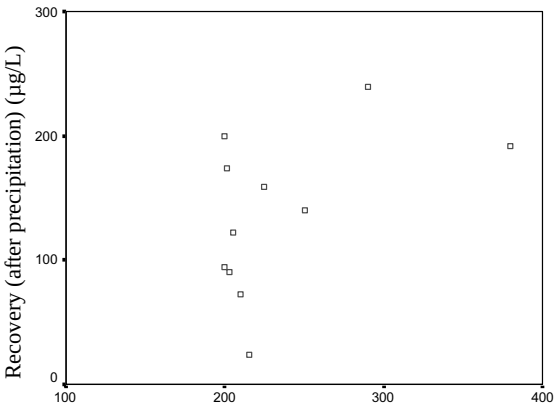
یافته‌ها

از مجموع ۸۱۰ خانم غیرحامله‌ی مراجعه‌کننده با درخواست آزمایش پرولاکتین سرمی و طیف سنی ۱۵ تا ۴۶ سال، ۱۱۳ نفر (۱۴٪) دارای سطح پرولاکتین بیش از ۲۸ µg/L بودند که مبتلا به هیپرپرولاکتینمی تلقی شدند و آزمون رسوب پلی‌اتیلن گلیکول برای آن‌ها انجام شد. از این ۱۱۳ فرد مبتلا به هیپرپرولاکتینمی ۲۶ مورد (۲۳٪) پس از آزمون رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول بیش از ۶۰٪ کاهش در میزان پرولاکتین سرم داشتند که این گروه مبتلا به ماکروپرولاکتینمی تلقی شدند (نمودار ۱). علاوه بر این ۲ نفر از ۱۱ بیمار (۱۸٪ بیماران) با سطوح سرمی پرولاکتین بیش از ۲۰۰ µg/L، دچار ماکروپرولاکتینمی بودند (نمودار ۲).



نمودار۱ – پراکنش ماکروپرولاکتین نسبت به پرولاکتین سرم در ۱۱۳ بیمار با هیپرپرولاکتینمی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]



نمودار۲- پراکنش ماکروپرولاکتین قبل و بعد از رسوب به وسیله‌ی پلی‌اتیلن گلیکول نسبت به پرولاکتین سرم در موارد با پرولاکتین سرمی بیشتر از µg/L ۲۰۰

بحث

پرولاکتین در گردش خون به سه فرم کوچک (وزن مولکولی ۳۳ کیلو دالتون)، بزرگ (وزن مولکولی ۵۰ کیلو دالتون) و خیلی بزرگ (وزن مولکولی بیش از ۱۵۰ کیلودالتون) وجود دارد.[۱] هیپرپرولاکتینمی با علایمی نظیر آمنوره، گالاکتوره، الیگومنوره، نازایی و غیره همراهی دارد، اما بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی فاقد علایم و یا دارای علایم بالینی اندک هستند و در گروه ایدیوپاتیک قرار می‌گیرند. طبق آمار ارایه شده در مقاله‌ها، شیوع هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک و ماکروپرولاکتینمی به ترتیب ۴۰-۸/۵٪[۶] و ۲۶-۱۰٪[۴،۵] موارد هیپرپرولاکتینمی، ذکر شده که با شیوع ۲۳ درصدی ماکروپرولاکتینمی حاصل از این مطالعه هم‌خوانی دارد.

گزارش‌های متعدد عامل عمده‌ی ایجاد پرولاکتین خیلی بزرگ[i] را وجود اتوآنتی‌بادی ضد پرولاکتین معرفی کرده‌اند.[۱،۷،۸] در یک مطالعه بر روی فردی با ماکروپرولاکتینمی و فاقد اتوآنتی‌بادی ضد پرولاکتین، ماکروپرولاکتین تجزیه و مشاهده شد که دارای ترکیب هتروژنی از فرم‌های متصل به هم پرولاکتین (شامل پرولاکتین کوچک و بزرگ) با گلیکوزیلاسیون افزایش یافته می‌باشد.[۱] علت فقدان علایم بالینی در ماکروپرولاکتینمی ناشناخته است. در شرایط آزمایشگاهی فعالیت بیولوژیک پرولاکتین متصل به IgG قابل مقایسه با پرولاکتین کوچک می‌باشد.[۹] ممکن است عدم توانایی ماکروپرولاکتین در بروز کامل فعالیت بیولوژیک در داخل بدن در نتیجه‌ی محدود شدن توانایی پرولاکتین در رسیدن به سلول‌های هدف در ورای دیواره‌ی مویرگی، به علت اندازه بزرگ مولکولی یا تغییرات شارژ مولکولی باشد. احتمال دیگر، وجود اشکال در اتصال به رسپتور یا سیگنال‌های بعد گیرنده‌ای است.[۱] تشخیص ماکروپرولاکتینمی به دو روش رسوب به وسیله‌ی پلی‌اتیلن گلیکول و ژل کروماتوگرافی انجام می‌گیرد. آزمون رسوب پلی‌اتیلن گلیکول روشی ساده و ارزان بوده، به سادگی در آزمایشگاه‌ها قابل انجام می‌باشد.[۱۰] در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۱ توسط میراندا بر روی بیماران مبتلا به SLE انجام شد، حساسیت و اختصاصیت این آزمون به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۶/۶٪ گزارش شد.[۱۱] لذا این روش، ارجح برای غربالگری ماکروپرولاکتین به شمار می‌آید. در مطالعه‌ای که توسط ویلسون در سال ۱۹۹۷ روی ۶۹ مورد با پرولاکتین بالای ۷۰۰ mu/l با روش ژل فیلتراسیون کروماتوگرافی انجام شد، در ۱۷ مورد (۲۵٪) ماکروپرولاکتین یافت شد. بعد از رسوب با پلی‌اتیلن گلیکول (۶۰۰۰) نیز نمونه‌ها ریکاوری پایین پرولاکتین را نشان دادند، لذا مطرح شده است که شاید این روش بتواند به عنوان یک روش غربالگری مورد استفاده قرار گیرد.[۱۲] در مطالعه‌ی مشابهی که توسط اُلکوگا در سال ۱۹۹۹ برای تأیید بیشتر آزمون رسوب با PEG انجام شد سرم ۱۸۸ بیمار با پرولاکتین بالا برای تشخیص ماکروپرولاکتینمی، بدون تفکیک جنس ۱۵٪ بود. در ۱۷ مورد بررسی شده از نظر بالینی غلظت پرولاکتین اولیه متوسط بود و سه مورد شواهد رادیوگرافیک از آدنوم هیپوفیز را نشان دادند. نتیجه‌گیری نهایی این بود که تست رسوب PEG با ارزیابی پرولاکتین آزاد برای شناسایی ماکروپرولاکتینمی قابلیت تکرار و حساسیت مناسبی دارد.[۱۳] ویلسون و همکارانش در همان سال روی ۱۹۵ نمونه با پرولاکتین بالای، µg/L ۱۹/۴ آزمون رسوب PEG را انجام دادند که با Cut off ۵۰٪ در ۳۰ نمونه (۱۵/۴٪) ماکروپرولاکتینمی تشخیص داده شد که در همه‌ی موارد با استفاده از کروماتوگرافی ژل فیلتراسیون به اثبات رسید.[۱۴]

در مطالعه‌ی دیگری که توسط لسلی و همکارانش در سال ۲۰۰۱ انجام شد، طی ۱۲ ماه از بین ۱۸۲۸۵ درخواست

i- Big Big PRL

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

انجام شده برای پرولاکتین سرم، ۱۲۲۵ بیمارپرولاکتین بالای ۷۰۰ mu/L داشتند. در ۳۲۲ نفر از این بیماران (۲۶٪) ریکاوری بعد از رسوب با PEG کمتر از۴۰٪ بود که به عنوان ماکروپرولاکتین در نظر گرفته شدند. ۵۵ بیمار از این بین برای ارزیابی بیشتر بالینی مورد مطالعه قرار گرفتند. علایم تیپیک هیپرپرولاکتینمی در این افراد شایع نبود. هیچ‌یک آمنوره نداشته، ۸ مورد از الیگومنوره در سن کمتر از ۴۰ سال شکایت داشتند. برای همه‌ی موارد تصویربرداری از هیپوفیز انجام شد در ۴ مورد میکروآدنوم دیده شد. در هیچ‌یک از بیماران ماکروآدنوم وجود نداشت. نتیجه این که آزمون رسوب PEG به شناسایی ساده‌ی ماکروپرولاکتین در ارزیابی‌های روزمره کمک می‌کند و با توجه به اینکه نتایج بالینی این افراد در این مراحل نسبتاً خوش‌خیم است، بررسی بیشتر در این بیماران ممکن است ضروری نباشد. اما پیگیری بیماران جهت اطمینان از سیر خوش خیم در مدت زمان طولانی لازم است.[۳]

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ توسط والت و همکارانش انجام شد، در بین ۱۱۰۶ بیمار مورد بررسی از نظر هیپرپرولاکتینمی در یک دوره‌ی بیش از ۱۰ سال به دلیل عدم هم‌خوانی بالینی، بیولوژیکی یا نورو رادیولوژیکی در ۳۶۸ بیمار ژل فیلتراسیون کروماتوگرافی انجام شد. از این میان، ۱۰۶ بیمار (۲۹٪) ماکروپرولاکتینمی داشتند که ۱۰٪ کل بیماران مورد مطالعه را تشکیل می‌دادند. ۹۶ بیمار زن بودند و علایم اصلی آن‌ها اختلال قاعدگی (۲۵٪) و گالاکتوره (۶٪) بود.[۴]

۹۲/۸-۷۲٪ بررسی‌های رادیولوژیک به عمل آمده در افراد مبتلا به ماکروپرولاکتینمی فاقد یافته‌ی پاتولوژیک می‌باشد.[۳،۴،۸] با توجه به اینکه در یک بررسی در افراد طبیعی، در ۱۰٪ موارد آدنوم هیپوفیز دیده شد،[۱۵] مشاهده‌ی برخی مشکلات رادیولوژیک در هیپوفیز تعدادی بیماران با ماکروپرولاکتینمی تعجب برانگیز نخواهد بود.

تصور می‌شد هیپرپرولاکتینمی بیش از ۲۰۰ µg/L در زنان غیرحامله برای آدنوم هیپوفیز پاتوگنومونیک باشد، اما برخی بیماران با اتوآنتی‌بادی ضد پرولاکتین ممکن است دارای مقادیر بالای ۲۰۰ µg/L باشند. در مطالعه‌ی حاضر نیز از ۱۱ بیمار دارای پرولاکتین سرم بالاتر از ۲۰۰ µg/L، ۲ نفر (۱۸٪) مبتلا به ماکروپرولاکتینمی بودند.

علل هیپرپرولاکتینمی در بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینمی نامشخص بوده، اما برخی احتمال‌ها مطرح می‌باشد:

۱) پرولاکتین متصل به آنتی‌بادی توسط گلومرول‌های کلیه تصفیه نمی‌شود.

۲) اتوآنتی‌بادی با پرولاکتین در اتصال به رسپتور پرولاکتین رقابت نموده، در نتیجه پرولاکتین کمتری توسط ارگان‌های هدف تجزیه می‌گردد.

۳) پرولاکتین متصل به آنتی‌بادی نقش خودتنظیمی را به خوبی انجام نداده، ترشح پرولاکتین ادامه می‌یابد تا سطح پرولاکتین آزاد به سطوح مورد نظر برای اعمال خودتنظیمی برسد.[۱]

نتیجه‌گیری

با عنایت به مطالب فوق به نظر می‌رسد غربالگری ماکروپرولاکتین برای همه‌ی نمونه‌های دارای هیپرپرولاکتینمی خصوصاً موارد ایدیوپاتیک ضروری باشد.

در شرایطی که آزمون پلی‌اتیلن گلیکول مثبت و علایم بالینی هیپرپرولاکتینمی منفی باشد، به احتمال بسیار زیاد هیپرپرولاکتینمی ناشی از ماکروپرولاکتین خواهد بود. در این شرایط باید از آزمون‌های مکرر هورمونی، رادیولوژی و نیز درمان‌های غیرضروری با بروموکریپتین اجتناب ورزیده، بیمار را تحت نظر گرفت.

References

1. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. J Pharmacol Sci 2003; 92: 171-7.
2. Theunissen C, De Schepper J, Schiettecatte J, Verdood P, Hooghe-Peeters EL, Velkeniers B. Macroprolactinemia: clinical significance and characterization of the condition. Acta Clin Belg. 2005; 60: 190-7.
3. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Ellis PK, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2743-6.
4. Sluijmer AV, Lappohn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. Fertil Steril 1992; 58: 72-7.
5. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, et al. Macroprolactinemia

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

revisited: a study on 106 patients. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 581-8.
6. Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R, Turter A, Kvistborg A, Sand T, et al. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kD PRL). Scand J Clin Lab Invest 1995; 55: 139-47.
7. Pascoe-Lira D, Duran-Reyes G, Contreras-Hernandez I, Manuel-Apolinar L, Blanco-Favela F, Leanos-Miranda A. Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 924-9.
8. 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.
9. 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.
10. Amadori P, Dilberis C, Marcolla A, Pinamonti M, Menapace P, Dal Bosco F. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. J Endocrinol Invest 2003; 26: 148-56.
11. Leanos-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Detection of macroprolactinemia with the polyethylene glycol precipitation test in systemic lupus erythematosus patients with hyperprolactinemia. Lupus 2001; 10: 340-5.
12. 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.
13. 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.
14. Fahie-Wilson MN. Detection of macroprolactin causing hyperprolactinemia in commercial assays for prolactin. Clin Chem 2000; 46: 2022-3.
15. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 205-21.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]