



Przyczyny rozbieżności wyników oznaczeń prolaktyny i powody prawdziwej albo pozornej niezgodności ze stanem klinicznym

The main reasons behind variability in detection of prolactin and causes of true or apparent discordance with clinical state

Wojciech Jeske

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Efekt „haka” (*hook effect*) oraz makroprolaktynemia są dwiema najważniejszymi przyczynami istotnych rozbieżności wyników oznaczeń stężenia prolaktyny w surowicy w różnych laboratoriach. Ponieważ mogą one stanowić powód rozterek diagnostycznych albo nawet błędnej diagnozy i wyboru niewłaściwej metody leczenia, dlatego omówienie obydwu tych zagadnień wydaje się ważne dla praktyki klinicznej. (*Endokryol Pol 2008; 59 (1): 30–32*)

Słowa kluczowe: prolaktyna, efekt „haka”, makroprolaktynemia

Abstract

Both the „hook” effect and macroprolactinaemia, are the main reasons behind the discrepancy of serum prolactin level results in various laboratories. They can cause the diagnostic dilemmas or even completely faulty diagnosis resulting with undertaking of unnecessary investigations and/or an inappropriate method of treatment. Therefore, a review article on this matters may be of some help for clinical practice. (*Pol J Endocrinol 2008; 59 (1): 30–32*)

Key words: prolactin, hook effect, macroprolactinemia

Wstęp

Efekt „haka” (*hook effect*) oraz makroprolaktynemia są dwiema niezależnymi przyczynami istotnych rozbieżności wyników oznaczeń stężenia prolaktyny w surowicy wykonywanych w różnych laboratoriach. Mogą one stanowić powód rozterek diagnostycznych albo błędnej diagnozy i wyboru niewłaściwej metody leczenia. W związku z tym szersze omówienie obu tych zagadnień wydaje się istotne dla praktyki klinicznej.

Efekt „haka”

Efekt „haka” — jest to wada dwustronnej immunometrycznej metody pomiarowej [IRMA (*immunoradiometric assay*) — metoda immunoradiometryczna, IFMA (*immunofluorometric assay*) — metoda immunofluorometryczna, ILMA (*immunoluminometric assay*) — metoda immunoluminometryczna, ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) — metoda immunoenzymatyczna)]

skutkująca fałszywym dużym zaniżeniem bardzo wysokich stężeń oznaczanego parametru. Defekt taki rejestrowano między innymi w metodach oznaczeń prolaktyny (PRL, *prolactin*), gonadotropin, kalcytoniny, tyreoglobuliny i antygenu gruczołu krokowego (PSA, *Prostate Specific Antigen*) [1–4]. Potwierdzeniem takiego zafałszowania jest uzyskanie znacznie wyższego stężenia w próbce surowicy wielokrotnie rozcieńczonej niż w próbce nierozcieńczonej. Problem polega na tym, że pracownik laboratorium, który uzyskuje wynik mieszczący się w zakresie rutynowych kalibratorów, nie ma przesłanek do wykonania dodatkowego badania w odpowiednim rozcieńczeniu tej surowicy, jeśli nie ma od lekarza wyraźnej wskazówki, że na przykład z powodu dużego rozmiaru guza istnieje potencjalna możliwość bardzo wysokiego stężenia danego hormonu.

W ostatnim 10-leciu z wielu ośrodków (zwłaszcza neurochirurgicznych) donoszono o przypadkach dużych guzów prolaktynoma, które wcześniej błędnie



Prof. dr hab. Wojciech Jeske, Klinika Endokrynologii CMKP, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa, e-mail: klinendo@cmkp.edu.pl

rozpoznano jako guzy hormonalnie nieczynne i dopiero po operacyjnym usunięciu znacznej części masy guza okazywało się, że stężenie PRL wynosiło kilkaset albo nawet kilka tysięcy ng/ml, podczas gdy przed zabiegiem badania wykazywały, że stężenie PRL było tylko nieznacznie podwyższone. W Polsce w latach 1996–1998 dość popularny był zestaw PRL-IRMA firmy Spectria, w którym efekt „haka” dotyczył już stężeń powyżej 800 ng/ml. Wśród wykrytych wówczas przypadków fałszywego istotnego zaniżenia wyników oznaczeń PRL najbardziej drastycznym okazał się wynik 10 ng/ml, zamiast 18 000 ng/ml [2]. W ostatnich latach w przetargach wygrywały tanie zestawy PRL-IRMA produkcji DSL, w których efekt „haka” zaczyna się od powyżej 4000 ng/ml. Inne dostępne zestawy cechują się wyższym pułapem tego defektu (od kilku tysięcy do 22 000 ng/ml) albo taki defekt w ogóle nie występuje w przypadku metod z 2-etapową inkubacją (przykładem jest zestaw firmy CIS). Mimo że jak się wydaje aktualnie efekt „haka” dotyczy przypadków kazuistycznych, to nie można o nim zapominać. Każdy błędny wynik to błędne rozpoznanie i w konsekwencji niewłaściwy sposób leczenia.

Makroprolaktynemia

Makroprolaktyna — jest to PRL w formie wielko-cząsteczkowego kompleksu z autologiczną immunoglobuliną G (a-PRL-IgG). Skrótem, który powszechnie się używa, aby określić makroprolaktynę jest BB-PRL (od angielskich słów: *big, big*) i gdy jest ona formą dominującą — stanowi 60% lub więcej całkowitego stężenia PRL — wówczas mówi się, że jest to znacząca makroprolaktynemia.

Dotychczas nie wyjaśniono przyczyny powstawania przeciwna przeciwko prolaktynie. Czy jest to defekt w układzie immunologicznym, czy powodem jest nieznacznie zmieniona cząsteczka PRL wykażą to badania przeprowadzone w przyszłości. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że zaburzenie to nie występuje wcale rzadko, ponieważ dotyczy około 20% przypadków hiperprolaktynemii idiopatycznej oraz sporadycznie (w ok. 2% przypadków) może towarzyszyć gruczolakom przysadki. Istotny w tej patologii jest fakt, że w dużym procencie przypadki te są bezobjawowe albo skąpoobjawowe, a wykrywane niekiedy przypadkowo podwyższone stężenie PRL budzi zdziwienie i niepokój pacjentki oraz lekarza. Uważa się, że z powodu dużej cząsteczki prolaktyna związana w kompleksie z IgG ma trudniejszy dostęp do swoistych receptorów w tkankach docelowych oraz gorzej hamuje ośrodek w podwzgórzu i w rezultacie istnieje stała nadprodukcja tego hormonu ze słabym efektem biologicznym. To słabe działanie może jednak być częściowo rekompensowane dłuższym okresem półtrwania oraz potencjalną

możliwością oddysocjowania PRL z kompleksu z IgG — podobnie jak to się dzieje w przypadkach autoimmunologicznej hiperinsulinemii, znanej jako zespół Hirata, w którym okresowo dochodzi do objawowej hipoglikemii [5].

Z makroprolaktynemią wiążą się dwa główne problemy. Problem metodyczny polega na tym, że PRL związanej w kompleksie z a-PRL-IgG nie rozpoznaje się tak samo w różnych systemach analitycznych i następstwem tego są bardzo duże różnice wyników sięgające 2,3–7,8-krotności. Najwyższe stężenie rejestrowano w systemie Elecsys-Rocha i stopniowo mniejsze w systemach: Delfia-Wallac, Immuno 1-Bayer, Axym-Abbott, Architect-Abbott, Immulite 2000-DPC, ACS 180-Bayer, Centaur-Bayer, Access-Beckman [6, 7].

Stąd wynika praktyczny wniosek, że jedną z istotnych przyczyn rozbieżności wyników oznaczeń PRL, pochodzących z różnych pracowni, może być właśnie makroprolaktynemia. W takiej sytuacji należy wykonać jednoczesowe badanie PRL w 2 próbkach tej surowicy, z których jedna to jej 10-krotne rozcieńczenie i druga to takie samo końcowe rozcieńczenie supernatantu tej surowicy poddanej wcześniej działaniu 25-procentowego glikolu polietylenowego (PEG 6000). Badając w tej pierwszej próbce całkowite stężenie PRL, natomiast w drugiej tak zwany odzysk „wolnej” PRL można się dowiedzieć pośrednio jaka procentowa ilość prolaktyny była związana w kompleksie z IgG i pozostała w osadzie po odwirowaniu wytrąconych przez PEG kompleksów immunologicznych. Takiego oddzielenia PRL „wolnej” od „ciężkiego” kompleksu PRL-aPRL-IgG można także dokonać metodą ultrawierwania albo pracochłonną klasyczną techniką chromatografii kolumnowej.

Problem diagnostyczno-terapeutyczny wynika z faktu, że w ponad połowie przypadków „dominującej” makroprolaktynemii nie występują żadne objawy charakterystyczne dla hiperprolaktynemii albo są one skąpe w relacji do stwierdzanego podwyższonego stężenia PRL. To stężenie najczęściej mieści się w przedziale 30–130 $\mu\text{g/l}$, ale wcale nierzadko osiąga wartości między 150–250 $\mu\text{g/l}$, a sporadycznie nawet 600–950 $\mu\text{g/l}$ [8–10]. Z opisów tych przypadków wynikało, że mimo tak wysokich stężeń PRL stwierdzono 2-fazowe cykle i kobiety te zachodziły w ciążę, natomiast badania obrazowe przysadki (tomografia komputerowa [CT, *computed tomography*] rezonans magnetyczny [MR, *magnetic resonance*]) były zwykle prawidłowe [10, 11]. Zdarzały się wprawdzie sporadyczne przypadki współistnienia makroprolaktynemii i gruczolaka przysadki, jednak zdaniem niektórych autorów nie ma dowodów, że były to aktywnie wydzielające guzy typu prolaktynoma, a nie na przykład nieaktywne incydentaloma towarzyszące makroprolaktynemii [12]. Zdaniem autora

niniejszej pracy takie współwystępowanie jest możliwe i w rozstrzygnięciu tego dylematu może pomóc wykonanie testu stymulacji metoklopramidem (MCP), ponieważ we wszystkich przypadkach dominującej makroprolaktynemii z prawidłowym CT/MR przysadki, podobnie jak w zwykłej hiperprolaktynemii czynnościowej, stwierdza się wyraźny wzrost stężenia PRL po MCP [9, 13]. Takiego wzrostu zwykle nie ma, lub jest on niewielki, u osób z guzem prolaktynoma. W świetle powyższych faktów należy zrewidować dotychczasowe przekonanie, że stężenie PRL przekraczające 100–150 $\mu\text{g/l}$ jednoznacznie sugeruje obecność gruczolaka prolaktynoma. Otóż podobne stężenia można obserwować także w przypadkach makroprolaktynemii. Dlatego należy zgodzić się z poglądem, że wprawdzie udowodnienie, iż dominującą formą obecnej we krwi PRL jest makroprolaktyna, nie wyklucza w pełni obecności gruczolaka przysadki, ale czyni to rozpoznanie mało prawdopodobnym, zwłaszcza wówczas, gdy zachowana jest reakcja na stymulację metoklopramidem [9, 14]. W takich przypadkach nie ma uzasadnienia powtarzanie drogich badań obrazowych, jak również — jeśli nie ma typowych objawów, to zwykle poza okresową kontrolą stężenia PRL nie ma konieczności leczenia agonistami dopaminy.

Podsumowanie

Efekt „haka” i makroprolaktynemia to dwie niezależne od siebie przyczyny rozbieżności wyników oznaczeń prolaktyny w surowicy, które mogą stanowić powód rozterek diagnostycznych albo nawet zupełnie błędnego rozpoznania i wyboru niewłaściwej metody leczenia.

W przypadku dużego guza przysadki z prawidłowym, albo niezbyt wysokim stężeniem PRL, należy zawsze wykluczyć fałszywe zaniżenie stężenia PRL, wykonując dodatkowe badanie w surowicy rozcieńczonej 100-krotnie.

We wszystkich przypadkach hiperprolaktynemii z nikłymi objawami somatycznymi albo w wypadku niewyjaśnionej rozbieżności wyników PRL pochodzących z różnych laboratoriów, należy wykonać dodatkowe badanie ukierunkowane na obecność makroprolaktyny.

Piśmiennictwo

1. St. Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinology* 1996; 44: 305–309.
2. Jeske W, Gorzelak K, Snochowska H, Zgliczyński W. Credibility of high prolactin levels measured by immunoradiometric assay. *Pol J Endocrinol* 1998; 49: 97–103.
3. Frieze T, Mong D, Koops M. “Hook effects” in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2002; 8: 296–303.
4. Laboef R, Langlois M, Martin M, Ahnadi Ch, Fink G. “Hook effect” in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma. *Case Reports and Review of the Literature. J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 361–364.
5. Hirata Y, Tominaga M, Ito J, Noguchi A. Spontaneous hypoglycaemia with insulin autoimmunity in Graves disease. *Annals of Int Medicine* 1974; 81: 214–218.
6. Smith T, Suliman A, Fahie-Wilson M, Mc Konna J. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5410–5415.
7. Jeske W. Makroprolaktyna jako przyczyna błędów diagnostycznych. *Endokrynol Pol* 2003; 54: 574.
8. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Correlation of antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *Europ J Endocrinol* 1994; 130: 438.
9. Jeske W, Zgliczyński W, Gorzelak K. Makroprolaktyna u osób z hiperprolaktynemią. Obserwacje kliniczne i relacje pomiędzy frakcją prolaktyny wolnej i frakcją prolaktyny związanej z IgG. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 780–784.
10. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. A normal ovulatory women with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 497–500.
11. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A i wsp. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 581–588.
12. Strachan M, Teoh W, Don-Wauchope A, Seth J, Stoddart H, Beckett G. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 339–346.
13. Gibney J, Smith T, Mc Kenna J. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 633–643.
14. Jeske W, Zgliczyński W, Zdunowski P. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinaemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method (letter to editor). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1909–1910.