



Macroprolactin in subjects with hyperprolactinaemia: Clinical observations and relations between free PRL and PRL complexed with IgG

Wojciech Jeske, Wojciech Zgliczyński, Krystyna Gorzelak

Dept. of Endocrinology, Medical Center of Postgraduate Education, Bielanski Hospital, Warsaw

Summary

In some patients with hyperprolactinaemia a large portion of circulating prolactin is bound to autoantibodies (immunoglobulin G) and therefore it is called macroprolactin or Big-Big-Prolactin (BB-PRL).

The aim of the study was to select patients with predominance of macroprolactin and to learn more about the natural course of this disorder, in particular about the possible dependence of the presence of clinical features from the amount of circulating "free" PRL level, and also to search whether the quantitative proportions of both forms of PRL are stable or they change parallel to changes of the total serum PRL level.

Material and methods

We identified 58 patients with hyperprolactinaemia, in whom BB-PRL consisted $\geq 60\%$ of the total PRL concentration. The predominance of macroprolactin was settled using the well accepted method of polyethylene glycol (PEG) precipitation of large m.w. serum proteins, followed by contemporary immunoradiometric measurement of the total and free PRL levels, and calculation of BB-PRL. Repeating such measurements during the long term observation lasting 6-66 months (mean 33 months), which was possible in 18 our patients (13 – with idiopathic hyperprolactinaemia and 5 – with pituitary adenoma), we could analyze the relations between both forms of PRL during the specific treatment, after its cessation and, in few cases – during pregnancy. Apart of that, in 18 patients selected from 53 with idiopathic hyperprolactinaemia, we analyzed the short-

term alterations in the ratio between free and complexed PRL during the metoclopramide PRL stimulation test.

Results and conclusions

1. In hyperprolactinaemic patients with predominance of BB-PRL, there was no direct correlation between the presence of clinical features and the concentration of residual "free" PRL.
2. During the long-term observation, in spite of moderate changes in the total PRL concentration induced by the treatment or its cessation (excluding pregnancy), the ratio of "free" PRL and BB-PRL remained stable.
3. During the short time of metoclopramide stimulation test, there was a marked rise mainly of the total and "free" PRL concentrations, and, in some tested subjects, the predominance of BB-PRL was lost temporarily for 1 to 2 hours.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 5(56): 779-784)

Key words: macroprolactin, BB-PRL, hyperprolactinaemia



Dept. of Endocrinology
Medical Center for Postgraduate Education
Bielanski Hospital
Ceglowska 80
01-809 Warsaw



Makroprolaktyna u osób z hiperprolaktynemią: Obserwacje kliniczne i relacje pomiędzy frakcją prolaktyny wolnej i frakcją prolaktyny związanej z IgG

Wojciech Jeske, Wojciech Zgliczyński, Krystyna Gorzelak

Klinika Endokrynologii CMKP, Szpital Bielański, Warszawa

Streszczenie

U niektórych osób z hiperprolaktynemią znacząca część obecnej we krwi prolaktyny pozostaje w formie kompleksu z autologiczną immunoglobuliną G i z tego powodu nazywana jest makroprolaktyną lub BB-PRL.

Celem pracy było wyselekcjonowanie przypadków hiperprolaktynemii z BB-PRL jako formą dominującą i poznanie naturalnego przebiegu tej nieprawidłowości, a zwłaszcza domniemanej współzależności z występowaniem lub brakiem objawów klinicznych i zmienności w czasie w relacji obu form PRL.

Materiał i metody: Analizowany materiał to 58 osób z hiperprolaktynemią i BB-PRL stanowiącą $\geq 60\%$ całkowitego stężenia PRL. Obecność BB-PRL potwierdzano stosując skryningową metodę polegającą na wstępnym wytrącaniu kompleksu PRL-aPRL-IgG 25% glikolem polietylenowym (PEG) i oznaczaniu PRL metodą IRMA w próbkach surowicy przed i po działaniu PEG-u.

Długoterminowej obserwacji, trwającej 6-66 miesięcy (średnio 33 miesiące), poddano 18 osób (w tym 13 z hiperprolaktynemią idiopatyczną i 5 z gruczolakiem przysadki) i w tej grupie analizowano relacje pomiędzy PRL wolną i BB-PRL w trakcie stosowania leczenia, po jego zaprzestaniu oraz w 4 przypadkach w czasie ciąży. Poza tym, u 18 spośród 53 pacjentek z postacią idiopatyczną hiperprolaktynemii sprawdzono, czy w krótkim okresie czasu wykonywania testu stymulacji PRL metoklopramidem zachodzą istotne zmiany w relacji pomiędzy formą wolną PRL i BB-PRL.

Wyniki i wnioski:

1. U osób z hiperprolaktynemią i BB-PRL jako formą dominującą nie stwierdzono jednoznacznej zależności pomiędzy obecnością i nasileniem objawów a stężeniami PRL wolnej i BB-PRL.
2. W toku długoterminowej obserwacji, pomimo znaczących zmian w stężeniu PRL, zależnych od stosowanego leczenia lub jego zaprzestania (z wyłączeniem okresów ciąży) nie zarejestrowano istotnych różnic w relacjach pomiędzy PRL wolną i BB-PRL.
3. W czasie krótkiego testu stymulacji PRL metoklopramidem, gdy w I godzinie dochodzi do wybitnego wzrostu stężenia PRL (w tym głównie wolnej PRL i w mniejszym stopniu BB-PRL), u części badanych na okres 1-2 godzin BB-PRL przestaje być formą dominującą.

(Endokrynol Pol 2005; 5(56): 779-784)

Słowa kluczowe: makroprolaktyna, BB-PRL, hiperprolaktynemia



Prof. dr hab. W. Jeske
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Cegłowska 80
01-809 Warszawa
e-mail: klinendo@cmkp.edu.pl

Praca finansowana z funduszu CMKP nr 501-1-1-08-21/03

Dane z piśmiennictwa z ostatnich 10 lat [1-5] i własne obserwacje [6] wskazują, że w części przypadków hiperprolaktynemii dominującą formą obecnej we krwi prolaktyny jest jej wielkocząsteczkowa postać, określana skrótem BB-PRL, zaś od niedawna zwana makroprolaktyną. Zostało dowiedzione, iż BB-PRL jest kompleksem zwykłej cząsteczki PRL z autologiczną immunoglobuliną G. Kompleks ten, z racji dużej cząsteczki, ma wydłużony czas półtrwania i trudniejszy dostęp do tkankowych receptorów [7]. Jak dotąd nie wyjaśniono, co jest przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko własnej prolaktynie i nie było wiadome, czy ta nieprawidłowość jest trwała czy przemijająca. Nie zostało też wyjaśnione, dlaczego tylko część osób z tą patologią prezentuje

typowe dla hiperprolaktynemii objawy, natomiast u większości objawy są skąpe lub w ogóle ich brak [8].

Celem podjętych przez nas kilkuletnich badań było wyselekcjonowanie spośród osób z hiperprolaktynemią możliwie dużej liczby przypadków z BB-PRL jako formą dominującą i poddanie ich dłuższej obserwacji, w nadziei poznania naturalnego przebiegu tej patologii i uchwycenia domniemanej współzależności pomiędzy obrazem klinicznym a stężeniami BB-PRL i „wolnej” PRL oraz ich wzajemną relacją.

Materiał i metody

Zebrany materiał to 58 osób z hiperprolaktynemią i BB-PRL jako formą dominującą. Osoby te, wśród których było 56 kobiet i 2 mężczyzn, wyselekcjonowano z dużej liczby pacjentów z hiperprolaktynemią, u których z powodu skąpości objawów i/albo rozbieżności wyników oznaczeń PRL w różnych pracowniach lub w różnych rozcieńczeniach tej samej surowicy podejrzewano możliwość makroprolaktynemii. Próbkę surowicy tych pacjentów poddano skriningowemu badaniu, polegającemu na wytrąceniu wielkocząsteczkowych białek przy użyciu 25% glikolu polietylenowego (PEG) i jednoczasowemu oznaczeniu stężeń PRL w 10-krotnym rozcieńczeniu surowicy przed i po zadziałaniu PEG-u. Odzysk PRL w próbce surowicy po PEG-u $\leq 40\%$ świadczył, iż pozostała część, tj. $\geq 60\%$ stanowiła makroprolaktyna. Wszystkie oznaczenia wykonywano tą samą metodą immunoradiometryczną – zestawami f-my Immunotech (Francja). W zebranym materiale analizowano związek pomiędzy stężeniami i wzajemną relacją badanych form PRL a obecnością i stopniem nasilenia objawów, oraz poszukiwano ewentualnych powiązań ze stosowanymi w przeszłości lekami i obecnością innych schorzeń o podłożu immunologicznym. Długoterminowa obserwacja, która trwała od 6 do 66 miesięcy (średnio 33 miesiące), była możliwa u 18 osób (w tym u 13 z postacią idiopatyczną i u 5 z gruczolakiem przysadki). W tym czasie oceniano relacje między PRL wolną i makroprolaktyną w powiązaniu ze zmianami w stężeniu PRL, spowodowanymi stosownym leczeniem, jego zaprzestaniem lub zejściem w ciążę. Poza tym, u 18 z grupy 53 pacjentek z postacią idiopatyczną hiperprolaktynemii i dominującą BB-PRL sprawdzono, czy w czasie 1-2 godzinowego testu stymulacji PRL metoklopramidem nastąpią jakieś istotne zmiany w relacji między PRL wolną i PRL związaną z a-PRL-IgG.

Wyniki

W grupie 53 pacjentek z hiperprolaktynemią idiopatyczną i makroprolaktyną jako formą dominującą, całkowite stężenie PRL wynosiło średnio 82,6 $\mu\text{g/l}$ (27-235 $\mu\text{g/l}$; przy normie do 20 $\mu\text{g/l}$), natomiast stężenie wolnej PRL wynosiło średnio 10,0 $\mu\text{g/l}$ (1-34 $\mu\text{g/l}$). W grupie 5 osób z gruczolakiem przysadki i dominującą makroprolaktyną te średnie stężenia były ok. 3-krotnie wyższe i wynosiły odpowiednio 308 $\mu\text{g/l}$ (70-700 $\mu\text{g/l}$) i 29 $\mu\text{g/l}$ (4-75 $\mu\text{g/l}$).

W czasie długoterminowej obserwacji, na skutek zastosowanego leczenia lub jego zaniechania, stężenia PRL zmieniały się w sposób znaczący, natomiast relacje pomiędzy PRL wolną i makroprolaktyną właściwie nie ulegały istotnym zmianom, z wyłączeniem okresów ciąży, w czasie której

relatywnie w większym stopniu wzrastało stężenie wolnej PRL (Tabela I i II).

Wyraźną zmianę na korzyść formy wolnej PRL obserwowano natomiast w krótkim okresie 2 godzin trwania testu stymulacji metoklopramidem, z tym, że w II godzinie już zaznaczała się tendencja do przywrócenia relacji pomiędzy PRL wolną a BB-PRL do stanu wyjściowego, ale na wyższym poziomie stężeń (Tabela III).

Analizując dostępne dane kliniczne w powiązaniu z wynikami oznaczeń PRL całkowitej, PRL wolnej i PRL związanej w kompleksie z IgG, nie udało się stwierdzić jednoznacznych zależności pomiędzy występowaniem lub nieobecnością objawów a stężeniem i wzajemną relacją badanych form PRL. U 20% badanych rejestrowano typowe objawy, u 24% objawy określono jako skąpe, natomiast u pozostałych 56% nie było jawnych objawów hiperprolaktynemii. U 14% badanych współistniała autoimmunologiczna choroba tarczycy.

Omówienie i wnioski

Przeprowadzona konfrontacja danych z wywiadu ze stężeniami i wzajemną relacją badanych form PRL (a zwłaszcza ze stężeniem aktywnej – „wolnej” PRL), której potrzebę sugerowaliśmy w liście do redakcji *J Clin Endocrinol Metab* w 2002 r. [9], sprawiła nam niespodziewany zawód, ponieważ nie udało się wykazać takich jednoznacznych zależności. Przyjęliśmy to z zaskoczeniem, aczkolwiek wsparcie dla naszych obserwacji znaleźliśmy w niedawno opublikowanej pracy Stachana i wsp. [10]. Prawdopodobnym wytłumaczeniem takiej sytuacji może być fakt, iż wybór naszego materiału do badań był bardziej ukierunkowany na pacjentki z hiperprolaktynemią bezobjawową lub skąpoobjawową i u większości naszych pacjentek z grupy hiperprolaktynemii idiopatycznej stężenia wolnej PRL w warunkach podstawowych były niskie i mieściły się w zakresie normy dla osób zdrowych, a jedynie w teście stymulacji metoklopramidem cechowała je hipereaktywność sekrecyjna. Nie jest więc wykluczone, iż często występujące wzrosty stężenia wolnej PRL, których można się spodziewać np. pod wpływem stresu i po różnych innych bodźcach albo po niektórych lekach, nawet jeśli trwają tylko przez 1-2 godziny (do czasu wytworzenia się nowego stanu równowagi w reakcji wiązania z IgG) mogłyby być wystarczające do wywołania objawów klinicznych.

Innym wytłumaczeniem jest potencjalna możliwość okresowej dysocjacji kompleksu PRL-a-PRL-IgG z następowym uwolnieniem się sporej ilości wolnej (aktywnej) PRL – tj. podobnie jak to zostało udokumentowane w zespole autoimmunologicznej hiperinsulinemii, zwanym zespołem Hirata i objawiającym

Tabela I. Stężenia PRL (całkowite i frakcji „wolnej”) oraz % BB-PRL u 13 pacjentek z hiperprolaktynemią idiopatyczną i makroprolaktyną jako formą dominującą, w okresie długoterminowej obserwacji trwającej od 6 do 66 miesięcy.

Table I. Serum PRL concentrations (total & “free” fraction) and the calculated percentage of BB-PRL in 13 patients with hyperprolactinaemia and macroprolactin as a dominant form in long-term observation lasting 6-66 months.

Lp. / wiek (lata)	Czas obserwacji (mies.)	Całk. stęż. PRL (µg/l)	Stęż. wolnej frakcji PRL (µg/l)	% BB-PRL
1. / (48)	0	134	10	93
	7	24	1,5	94
	12	68	9	87
	20	62	10	84
2. / (23)	0	128	7	95
	6	80	2,5	97
	12	36	1,7	96
	24	112	3,7	97
3. / (42)	0	71	18	75
	12	83	7	92
	16	18	1,5	92
	23	55	5	90
4. / (28)	0	110	10	91
	12	130	7	95
	36	56	4	93
	44	60	4	93
5. / (43)	0	91	26	72
	16	59	13	78
	36	47	6	87
	44	42	12	72
6. / (27)	0	44	8	82
	4	20	1,5	92
	33	33	6	82
	44	60	4	93
7. / (24)	0	110	1,5	100
	(ciąża) 19	290	52	82
	44	103	3	97
	50	85	1	99
8. / (27)	0	235	21	91
	1	220	10	95
	6	20	0,5	95
	54	21	0,2	90
9. / (42)	0	83	7	92
	6	50	6	88
10. / (36)	0	36	10	72
	44	41	11	73
11. / (30)	0	50	8	84
	10	47	8	83
12. / (46)	0	136	34	75
	10	42	16	62
13. / (41)	0	86	32	63
	8	104	31	70

Tabela II. Stężenia PRL (całkowite i frakcji „wolnej”) oraz % BB-PRL w okresie długoterminowej obserwacji (6-66 miesięcy) u 5 osób z gruczolakiem przysadki i współistniejącą makroprolaktynemią jako formą dominującą.

Table II. Serum PRL concentrations (total & “free” fraction) and the calculated percentage of BB-PRL in 5 patients with pituitary adenoma and concomitant macroprolactin as a dominant form in long-term observation lasting 6-66 months.

Lp. / wiek (lata)	Czas obserwacji (mies.)	Całk. stęż. PRL (µg/l)	Stęż. wolnej frakcji PRL (µg/l)	% BB-PRL
1. / (30) K	0	540	50	91
	3	160	20	88
	(ciąża) 19	510	75	85
	28	250	25	90
	43	40	4	90
2. / (32) K	0	700	75	89
	1	480	58	88
	6	180	22	88
	(ciąża) 18	247	45	82
	42	58	5	91
	(ciąża) 48	350	110	69
	(ciąża) 52	280	100	64
60	41	~1	97	
3. / (25) K	0	130	38	71
	3	70	20	71
	16	115	14	88
	22	140	20	86
	36	132	14	89
	42	110	13	88
	48	130	12	90
	60	120	14	88
	66	153	22	86
4. / (21) M	0	100	4	96
	17	76	3	96
5. / (72) M	0	70	4	94
	6	25	~1	96

Tabela III. Stężenia PRL (całkowite i frakcji wolnej) oraz relacje % BB-PRL w czasie 1-2 godzinowego testu stymulacji z metoklopramidem (MCP 10 mg p.os) u 20 pacjentek z hiperprolaktynemią idiopatyczną i makroprolaktyną jako formą dominującą.

Table III. Serum PRL concentrations (total & "free" fraction) and the calculated percentage of BB-PRL during 1-2 h metoclopramide stimulation test (10 mg p.os) in 20 patients with idiopathic hyperprolactinaemia and macroprolactin as a dominant form.

Lp. / wiek (lata)	Czas w teście z MCP (min.)	Stęż. całk. PRL (µg/l)	Stęż. wolnej frakcji PRL (µg/l)	% BB-PRL
1. / (46)	0'	136	34	75
	60'	410	200	52
	120'	320	130	60
2. / (48)	0'	68	9	87
	60'	200	60	70
	120'	150	34	78
3. / (40)	0'	50	8	84
	60'	133	66	50
	120'	120	42	65
4. / (38)	0'	74	6	92
	60'	160	52	67
	120'	147	42	72
5. / (57)	0'	62	0	100
	60'	107	44	41
	120'	98	43	44
6. / (24)	0'	110	1,5	99
	60'	250	95	62
7. / (23)	0'	92	7	93
	60'	238	77	68
8. / (43)	0'	91	26	72
	60'	237	200	16
9. / (28)	0'	116	10	92
	60'	264	117	56
10. / (42)	0'	71	18	75
	60'	146	93	37
11. / (40)	0'	55	8	86
	60'	220	80	64
12. / (48)	0'	51	10	72
	60'	170	99	21
13. / (35)	0'	36	10	80
	60'	232	184	42
14. / (22)	0'	103	12	88
	60'	200	60	70
15. / (24)	0'	63	1,5	98
	60'	180	100	45
16. / (30)	0'	61	7	89
	60'	300	90	70
17. / (28)	0'	67	13	81
	60'	200	100	50
18. / (33)	0'	27	11	60
	60'	180	100	45
19. / (38)	0'	60	1,2	98
	60'	196	52	73
20. (27)	0'	32	6	82
	60'	120	40	67

się napadową hipoglikemią [11, 12]. Jak dotąd jednak taki patomechanizm nie został udowodniony w odniesieniu do makroprolaktynemii.

Wnioski

1. U osób z hiperprolaktynemią i BB-PRL jako formą dominującą brak jest jednoznacznej zależności pomiędzy podstawowymi stężeniami „wolnej” PRL i BB-PRL a obecnością albo brakiem lub skąpością objawów.
2. W teście farmakologicznej stymulacji PRL metoklopramidem już w I godzinie dochodzi do wybitnego wzrostu stężenia PRL „wolnej” i w mniejszym stopniu BB-PRL, przez co zmniejsza się albo zanika przewaga formy BB-PRL.
3. Długoterminowa obserwacja przypadków makroprolaktynemii wskazuje, iż pomimo znaczących zmian w stężeniu PRL, zależnych od

zastosowanego leczenia lub jego zaprzestania (z wyłączeniem okresów ciąży), relacje pomiędzy PRL „wolną” i BB-PRL nie ulegają istotnym zmianom, co świadczy, że istniejący proces autoimmunologiczny trwa i nie ma tendencji do samoistnego wygaszenia.

Piśmiennictwo

1. Linstedt G. Endogenous antibodies against prolactin – a new cause of hyperprolactinaemia. *Europ J Endocrinol* 1994; 130: 429-432
2. Hattori N, Ikekubo K, Iihara T, Moridena K, Hino M, Kurahachi H. Correlation of the antibody titres with serum prolactin levels and their clinical course in patients with antiprolactin autoantibodies. *Europ J Endocrinol* 1994; 130: 438-445
3. Bjoro T, Morkrid L, Wergelant R, Turter A, Kvistborg A, Sand T, Torjesen P. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kDa PRL). *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 139-147

4. Olukoga A, Kane J. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 119-126
5. Fahie-Wilson M, Soule S. 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: 252-258
6. Jeske W, Zdunowski P, Bartoszewicz Z, Kondracka A, Gorzelak K, Zgliczyński W, Szczupacka I. Large molecular weight prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Polish J Endocrinol* 2000; 51: 237-248
7. Hattori N, Inagaki Ch. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinaemia. Bioassay and clearance studies of PRL-Immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3107-3110
8. Leslie H, Courtney C, Bell P, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinaemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2743-2746
9. 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
10. Strachan M, Teoh W, Don-Wauchope A, Seth J, Stoddart M, Beckett G. Clinical and radiological feature of patients with macroprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 339-346
11. Hirata Y, Tominagea M, Ito J. Spontaneous hypoglycaemia with insulin autoimmunity in Graves' disease. *Ann Intern Med* 1974; 81: 214-218
12. Hirata Y. Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycaemia. *Lancet* 1983; 2: 1037-1038