

Makroprolaktynemia – hiperprolaktynemia charakteryzująca się obecnością wysokocząsteczkowej makroprolaktyny

Dr Zbigniew Bartoszewicz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii SP CSK AM, Warszawa

Hiperprolaktynemia jest powszechnie występującą patologią zarówno u kobiet, jak u mężczyzn, której najczęstszymi przyczynami są guzy przysadki mózgowej, choroby infiltrujące, takie jak histiocytoza X, zapalenie tętnic skroniowych, zakrzep zatoki jamistej, uraz szypuły przysadki, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, urazy klatki piersiowej, choroby przewlekłe, takie jak np. niewydolność nerek, a także zabiegi, jak histerektomia, oophorektomia czy biopsja sutka. Stosunkowo częstą przyczyną hiperprolaktynemii jest niedoczynność tarczycy. Typowymi objawami hiperprolaktynemii są zaburzenia lub brak miesiączkowania, cykle bezowulacyjne, mlekotok oraz zaburzenia libido i bezpłodność (1). O hiperprolaktynemii mówimy wówczas gdy stężenie prolaktyny (PRL) w surowicy krwi przekracza górną granicę normy dla populacji ludzi zdrowych (około 17–24

ng/ml dla kobiet i 13–19 ng/ml dla mężczyzn) w co najmniej dwóch kolejnych oznaczeniach lub jeśli w badaniu jednorazowym jest znamienne podwyższone przekraczając pięciokrotnie górną granicę normy (2). Należy pamiętać, że hiperprolaktynemia nie musi wiązać się ze stanem chorobowym organizmu, poziom PRL wzrasta również pod wpływem stresu emocjonalnego, wysiłku fizycznego, snu, po spożyciu niektórych pokarmów i leków oraz podczas ciąży. Sekrecja PRL zmienia się też w cyklu dobowym, osiągając najwyższy poziom w godzinach rannych oraz nieznacznie w cyklu menstruacyjnym (3, 4).

Unikatowy gen kodujący PRL występuje u wszystkich kręgowców. U ludzi zlokalizowany jest na chromosomie 6. i składa się z sześciu eksonów oraz czterech intronów. Produkowana głównie w komórkach laktopowych przedniego płata przysadki, doj-

rzała forma monomerycznej PRL po usunięciu peptydu sygnałowego zawiera 199 aminokwasów o ciężarze cząsteczkowym około 23 kDa. Różnorodność występowania monomerycznych form PRL wynika przede wszystkim z jej posttranslacyjnych modyfikacji takich jak glikozylacja, fosforylacja, proteoliza, sulfatacja i deamidacja oraz obecności różnych wariantów genu PRL (4).

PRL w przeciwieństwie do innych hormonów przysadkowych nie uległa specjalizacji we wczesnych stadiach filogenezy. Dlatego jej spektrum działania jest niezwykle szerokie i obejmuje ponad trzysta opisanych dotychczas funkcji, z których większość związana jest z utrzymaniem homeostazy organizmu oraz rozmnażaniem.

Poza monomerycznymi formami PRL w surowicy występują również formy bardziej złożone: dimeryczne (b-PRL) oraz wielkocząsteczkowe (bb-PRL i makropro-

Tabela 1. Najczęściej występujące formy prolaktyny (PRL).

IZOFORMY PROLAKTYNY	CIĘŻAR CZĄSTECZKOWY (kDa)	AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA (liczona względem formy monomerycznej)	WYSTĘPOWANIE I WŁASNOŚCI
Fragmenty Proteolityczne	16		Wiąże się z krótką rozpuszczalną formą receptora PRL
Monomeryczne podstawowa	22–23	100%	Zwykle stanowi 85–95% całkowitej PRL w surowicy ludzi zdrowych
glikozylowana	25	zwykle niższa lub niezmienniona	Może być formą dominującą w trzecim trymestrze ciąży. W hiperprolaktynemii jej ilość maleje wraz z nasileniem objawów
Agregaty Dimery (b– PRL) duża cząsteczka prolaktyny bb-PRL bardzo duża cząsteczka prolaktyny Makroprolaktyna (Kompleksy wszystkich form PRL z przeciwciałami IgG)	50–60 > 100 150–170 lub >	Niższa lub porównywalna Mniejsza lub nawet zerowa w porównaniu z monomeryczną PRL	Dominujące w: 25% hiperprolaktynemii idiopatycznej, 2,9% ciąży (3 trymestr), obecna w prolaktinoma

laktyna) (Tabela 1). Niedoskonałość metod rozdziału powoduje, że termin „bb” prolaktyna (bardzo duża cząsteczka prolaktyny) oraz makroprolaktyna często używany jest w literaturze wymiennie. Generalnie uważa się, że makroprolaktyna jest agregatem bardziej złożonym, o wyższym ciężarze cząsteczkowym składającym się z PRL i przeciwciał klasy IgG. W tworzeniu wysokocząsteczkowych agregatów PRL postuluje się również udział rozpuszczalnej, krótkiej formy receptora dla PRL, często utożsamianej z białkiem wiążącym prolaktynę (PBP – ang. *prolactin binding protein*). Występowanie makroprolaktyny u osób z hiperprolaktynemią nie jest zjawiskiem rzadkim, a określenie jej procentowego udziału może być przydatne zarówno w diagnozowaniu, jak i wyborze sposobu leczenia. Wydaje się, że u pacjentów z hiperprolaktynemią idiopatyczną o wysokim stężeniu PRL, dominująca forma makroprolaktyny jest odpowiedzialna za skąpość lub brak typowych objawów hiperprolaktynemii (7).

Podstawowe trzy metody rozdziału makroprolaktyny od prolaktyny dimerycznej i monomerycznej opierają się na:

1. Rozdziale składników surowicy w chromatografii żelowej na kolumnach typu Sephadex.
2. Interakcji immobilizowanych białek A lub G z agregatami surowicy zawierającymi przeciwciała klasy IgG.
3. Precypitacji wysokocząsteczkowych białek surowicy 25% glikolem polietylenowym (PEG).

Szczególnie ta ostatnia metoda ze względu na prostotę i niski koszt wydaje się przydatna do wykrywania i różnicowania makroprolaktynemii. W wyniku inkubacji PEG-u z białkami surowicy agregaty PRL ulegają wytrąceniu. W pozostałym nadsączu oznacza się nie wytrąconą PRL monomeryczną, a wynik porównuje z oznaczeniem PRL w surowicy przed precypitacją. Zmienność składu i komponentów wysokocząsteczkowych form PRL u pacjentów z makroprolaktynemią wpływa na ich reaktywność w porównaniu z cząsteczkami monomerycznymi. Większość dostępnych na rynku testów jest przeznaczona do oznaczania PRL monomerycznej i w różnym stopniu rozpoznaje makroprolaktynę. Niektóre testy

(analyzer ADVIA Centaur) rozpoznają makroprolaktynę słabo (9), inne (Elecsys Roche, AxSYM Abbott) reagują z nią podobnie jak z PRL monomeryczną (7, 9). Dodatkowo w surowicach pacjentów z makroprolaktynemią wolne autoprzeciwciała skierowane przeciw PRL w niektórych testach mogą interferować w prawidłowym oznaczeniu stężenia PRL (8). Makroprolaktyna jest znacznie wolniej usuwana z krążenia niż PRL monomeryczna co może prowadzić do makroprolaktynemii. Określenie udziału makroprolaktyny jest szczególnie ważne dla tych pacjentów z hiperprolaktynemią, u których obserwuje się skąpe objawy kliniczne lub całkowity ich brak, co może być związane ze zmniejszoną aktywnością biologiczną makroprolaktyny lub jej zmniejszoną ruchliwością wynikającą z wysokiego ciężaru cząsteczkowego.

Literatura

1. Faglia G. *Prolactinomas and hyperprolactinemic syndrome* 2001 W: DeGroot L., Jameson J.L. (red.) *Endocrinology*, Philadelphia, WB Saunders Company str. 329–349
2. Krzeska D., Skórka B., Bartoszewicz Z. *Hiperprolaktynemia* 1997 *Endokrynol. Pol.*; 48: 135–150

3. Sinha Y.N. *Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance* 1998 *Endocrin. Rev.* 16: 354–369
4. Michalik J., Bartoszewicz Z. *Prolaktyna – wielofunkcyjny, przysadkowy hormon peptydowy* 2002 *Postępy Biochemii* 48(4): 296–305
5. Goffin V., Binart N., Tourine P., Kelly P.A. *Prolactin: the new biology of an old hormone* 2002 *Annu. Rev. Physiol.* 64: 47–67
6. Jeske W., Zdunowski P., Bartoszewicz Z., Kondracka A., Gorzelak K., Zgliczyński W., Szczupacka I. *Large molecular weight prolactin in patients with hyperprolactinemia* 2000 *Endokrynol. Pol.* 51: 237–248
7. Hattori N., Ikekubo K., Kunisaburo M., Hino M., Kurahachi H. *Effects of anti-prolactin autoantibodies on serum measurements* 1994 *Eur. J. Endocrinol* 130: 434–437
8. Sapin R., Gasser F., Grucker D. *Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia* 2002 *Clin. Chim. Acta* 316: 33–41
9. Leslie H., Courtney C.H., Bell P.M., Hadden D.R., McCance D.R., Ellis P.K., Sheridan B., Atkinson A.B. *2001 Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by simple polyethylene glycol precipitation method* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 2743–2746

Elecsys Prolactin

Nowa procedura z PEG – wykrywanie makroprolaktynemii



Procedura:

- 1 – mieszać surowicę z 25% roztworem PEG 6000 w stos. 1+1 (np. 0,5 ml surowicy + 0,5 ml 25% roztw. PEG)
- 2 – po 10 min odwirować przy obrotach 2000g przez 5 minut
- 3 – oddzielić supernatant i oznaczyć w nim poziom prolaktyny (Elecsys 1010 / 2010 / E170)
- 4 – obliczyć % odzysku w stosunku do próbki natywnej według wzoru:

$$\% \text{ odzysku} = 100 \times$$

$$\frac{[\text{stęż. PRL po precyp. z PEG}] \times 2}{[\text{stęż. PRL w próbce natywnej}]}$$

Interpretacja wyników:

- > 60% – monomery prolaktyny
- 40–60% – monomery prolaktyny, oligomery PRL i/lub makroprolaktyna
- < 40% – w większości makroprolaktyna i/lub oligomery PRL