

# PROLACTINA E O LABORATÓRIO

Andreia VELOZA, Susana PRAZERES

## RESUMO

Aproximadamente 95% da prolactinémia no adulto é constituída por prolactina monomérica com peso molecular de 23 kDa. A macroprolactina, presente em menos de 1% na circulação, é composta por um complexo prolactina-anticorpo com um peso molecular superior a 100 kDa. Em alguns casos, a hiperprolactinémia pode ser devida à presença em excesso da macroprolactina, induzindo em erro o clínico e contribuindo para uma abordagem incorrecta do doente, quer em exames complementares inadequados e desnecessários, quer no seu tratamento. O rastreio da macroprolactina em todos os doentes hiperprolactinémicos pode revelar-se útil e necessário, e actualmente, é facilitado pela utilização de um teste simples e rápido como a precipitação pelo polietilenoglicol.

Além da macroprolactina, o efeito de *hook* é outra armadilha laboratorial no diagnóstico da hiperprolactinémia. Caracteriza-se pela presença de valores falsamente baixos de prolactina em doentes com hiperprolactinémia muito acentuada e grandes prolactinomas. Deve ser excluído em doentes com níveis de prolactina inferiores a 200 ng/mL e com macroadenomas. O efeito de *hook* é identificado pela repetição do doseamento da prolactina após diluição do soro.

Neste artigo, focam-se estas duas principais armadilhas no diagnóstico laboratorial da hiperprolactinémia, com o objectivo de alertar para a sua ocorrência e a sua interferência na abordagem do doente.

## SUMMARY

### PROLACTIN AND THE LABORATORY

Up to 95% of adult serum prolactin is monomeric prolactin with a molecular weight of 23 kDa. Macroprolactin is a prolactin-antibody complex of molecular weight greater than 100 kDa and constitutes less than 1% of circulating prolactin. In some cases, hyperprolactinemia is the result of elevated macroprolactin levels, misleading the medical approach to the patient. This may involve inappropriate and unnecessary imaging investigations and treatment, either medical or surgical. The screening of macroprolactin in all the hyperprolactinemic patients could be useful and necessary. Presently is facilitated by a simple and rapid laboratory test such as the polyethyleneglycol precipitation.

Besides the macroprolactin, the hook effect is another laboratorial pitfall in the diagnosis of the hyperprolactinemia. It is characterized by the finding of falsely low levels of serum prolactin in patients with very high prolactin levels and big prolactinomas. The hook effect should be excluded in patients with prolactin levels less than 200 ng/mL and macroadenomas. It is identified by re-measuring the prolactin level after performing a serum dilution.

In this article, we focus these two pitfalls in the laboratorial diagnosis of the hyperprolactinemia, remembering that they could occur and interfere with a correct approach of the patient.

A.V.: Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal.

S.P.: Laboratório de Endocrinologia. Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa. Lisboa. Portugal.

## PROLACTINA: formas circulantes

A prolactina (PRL) é sintetizada como pré-hormona com massa molecular de 26 kDa<sup>1,2</sup> nos lactotrófos, que correspondem a cerca de 15 a 25% das células da hipófise anterior. Durante a gravidez e a lactação, este número aumenta devido à hiperplasia das células lactotróficas e conseqüentemente, os níveis de PRL plasmática também aumentam neste período, atingindo em média 270 ng/mL<sup>3,4</sup>. A PRL circula sob três formas principais: monomérica ou little PRL, big PRL e big-big PRL. A forma monomérica (l-PRL), resultante da clivagem da preprolactina, é um péptido linear composto por 199 aminoácidos, com peso molecular de 23 kDa e representa a maior parte da PRL circulante (> 90%) no soro de indivíduos normais e doentes com prolactinoma. A big PRL (b-PRL) tem um peso molecular de cerca de 50 kDa, sendo considerada um dímero ou uma forma glicosilada. A big-big PRL (bb-PRL) é constituída por formas de alto peso molecular (> 100 kDa) sendo, também, designada por macroprolactina<sup>1,2,5-10</sup>. As formas b-PRL e bb-PRL encontram-se em circulação em quase todas as pessoas, mas em quantidades geralmente inferiores a 10% da PRL total circulante<sup>7</sup>. Estão ainda descritas outras variantes da PRL, que correspondem a modificações pós-translacionais da PRL hipofisária, nomeadamente variantes glicosiladas, fosforiladas e formas proteolisadas com 14, 16 ou 22 kDa<sup>1</sup>.

A caracterização das três formas é idealmente efectuada por cromatografia de gel filtração, onde a separação ocorre através das diferenças de peso molecular. A PRL apresenta ainda várias formas circulantes com diferentes pontos isoeléctricos, condicionadas principalmente pelo nível de glicosilação<sup>8</sup>.

## MACROPROLACTINA

Foi em 1981, por Whittaker, que a macroprolactina foi descrita pela primeira vez, embora Suh and Franz, oito anos antes, tenham já suspeitado da existência de formas heterogêneas da PRL<sup>5</sup>. A macroprolactina ou big-big PRL surge, na maioria dos casos, devido à ligação da PRL com imunoglobulinas, nomeadamente com autoanticorpo IgG anti-PRL<sup>9,10</sup>. A comprovação de que se trata de um complexo imunoglobulina-PRL só pode ser realizada com técnicas muito sensíveis e específicas<sup>8</sup>. Outras formas menos frequentes de macroprolactina têm sido descritas em doentes com prolactinomas. Estas formas são heterogêneas, geralmente constituídas por polímeros covalentes ou não de PRL monomérica, cujas massas moleculares podem atingir 500 kDa<sup>1,9</sup>.

A macroprolactinémia é definida pela presença de níveis elevados de macroprolactina, enquanto que a forma monomérica está dentro dos valores normais de referência<sup>2,11</sup>.

## Prevalência

A detecção de macroprolactina é rara na população em geral, ocorrendo em 1,3% das pessoas sem hiperprolactinémia, sendo maior no sexo feminino que no masculino. Parece ser mais prevalente durante a gravidez (3,8%), onde formas macromoleculares de PRL distintas da forma mais comum PRL-IgG são também encontradas. Nas crianças, a presença de hiperprolactinémia é descrita esporadicamente, provavelmente porque o doseamento de PRL nesta faixa etária é menos frequente<sup>1</sup>. Raros casos de macroprolactinémia na infância estão descritos na literatura<sup>12,13</sup>. Se considerarmos doentes com hiperprolactinémia, a macroprolactinémia pode ocorrer entre 15 a 26% dos casos<sup>1,10,11,14</sup>. Vallette et al<sup>15</sup> mostraram que a incidência de macroprolactinémia em doentes seguidos numa consulta de endocrinologia é próxima dos 10%, no entanto, este número pode estar subestimado, uma vez que nem todos os doentes com hiperprolactinémia foram rastreados para a presença de macroprolactina.

Laboratórios de referência para a pesquisa de macroprolactina podem deter percentagens mais elevadas (até 46%), uma vez que existe à partida um enviesamento das amostras, onde os casos são encaminhados por suspeita da presença de macroprolactinémia<sup>2,8,9</sup>. Gibney<sup>9</sup> mostrou que a presença de macroprolactina foi significativamente maior (27%) em soros com hiperprolactinémia ligeira, definida como PRL total 14-19 ng/mL, mas semelhante (entre 17 a 21%) em soros com hiperprolactinémia clinicamente importante (PRL total 19-28, 28-56, 56-83 e > 83 ng/mL).

Doentes com hiperprolactinémia causada por fármacos ou secundária a prolactinomas exibem em 4,8 e 2,7% dos casos, respectivamente, presença de macroprolactina<sup>16</sup>. Tem sido questionado se os doentes com doenças autoimunes têm maior incidência de macroprolactina. Doentes com lupus eritematoso sistémico podem apresentar hiperprolactinémia devida à presença de macroprolactina, mas o mesmo não parece estar associado à hiperprolactinémia encontrada nos doentes com artrite reumatóide (AR). Esta diferença, parece estar relacionada com o tipo de autoanticorpo circulante predominante, uma vez que na AR o autoanticorpo predominante é IgM que habitualmente não se liga à PRL<sup>5</sup>.

Nos doentes com macroprolactinémia, os níveis médios de PRL permaneceram constantes durante os 2-7 anos de follow-up, mas verificaram-se amplas variações intraindividuais<sup>15</sup>.

Tem sido sugerido uma associação familiar, embora fraca, para a presença de macroprolactinémia<sup>1</sup>.

## Actividade biológica

Existe alguma controvérsia no que concerne à bioactividade da macroprolactina. Embora tenha mostrado algum grau de actividade biológica *in vitro*<sup>2,9</sup>, a sua elevada

massa molecular dificulta a passagem através do endotélio vascular, tornando-a menos disponível para a ligação com os seus receptores específicos. A macroprolactina estará então confinada ao sistema vascular *in vivo*, com conseqüente redução da sua biodisponibilidade, bioactividade e aumento da sua semi-vida<sup>9,16</sup>. Com efeito, a macroprolactina não foi encontrada no tecido hipofisário ou no espaço extravascular (líquido cefaloraquidiano)<sup>1,16</sup>.

### Manifestações clínicas

A presença de sintomas em doentes com macroprolactina é discutível. Na generalidade dos casos, a identificação de macroprolactinémia é efectuada na ausência das manifestações clínicas típicas da hiperprolactinémia. No entanto, têm sido descritos casos em que os doentes apresentam-se com vários graus de infertilidade, alterações menstruais e/ou galactorreia<sup>16</sup>. Num estudo comparativo entre mulheres na pré-menopausa com hiperprolactinémia verdadeira e mulheres com macroprolactinémia, manifestações como galactorreia e oligomenorreia foram significativamente mais comuns no primeiro grupo, mas não havendo diferença estatisticamente significativa entre a frequência de infertilidade. No entanto, 59 e 22% das mulheres com macroprolactinémia apresentavam irregularidades menstruais e galactorreia, respectivamente<sup>9</sup>. Embora neste estudo, os níveis de LH e estradiol fossem significativamente maiores no grupo de mulheres com macroprolactinémia, facto consistente com uma capacidade reduzida da macroprolactina de suprimir o eixo hipotalâmo-hipofisário-ovário, houve uma grande sobreposição entre os dois grupos. Os autores concluem que, de facto, os doentes com macroprolactinémia são diferenciados dos doentes com verdadeira hiperprolactinémia apenas através da pesquisa de macroprolactina, uma vez que as manifestações clínicas, bem como, os níveis de estradiol e LH sobrepoem-se nos dois grupos. Assim, a distinção entre a verdadeira hiperprolactinémia e a macroprolactinémia não pode ser baseada exclusivamente na apresentação clínica<sup>1,9</sup>.

Alguns autores defendem que a concomitância entre a macroprolactinémia e sintomatologia é coincidência<sup>9,17</sup>, ao passo que outros sugerem que o complexo da macroprolactina pode esporadicamente dissociar-se *in vivo*, libertando formas monoméricas, bioactivas de PRL que poderiam causar os sintomas<sup>18</sup>. Esta última teoria é refutada pela estabilidade *in vitro* da macroprolactina, que não se dissocia facilmente, durante a cromatografia de filtração em gel ou em ensaios com mínima reactividade para macroprolactina<sup>16</sup>.

### O doseamento da PRL

A macroprolactina possui imunorreactividade e a sua detecção nos diversos ensaios para o doseamento de PRL é universal, embora não equivalente<sup>11</sup>. Alguns

ensaios reconhecem melhor que outros as formas de alto peso molecular e assim, surgem resultados díspares e não comparáveis em doentes com hiperprolactinémia devido à presença de macroprolactina. Isto é, a presença de macroprolactina origina resultados diferentes no doseamento de PRL consoante o tipo de ensaio utilizado. Alguns ensaios são menos afectados pela presença de macroprolactina, mas estes são em número reduzido<sup>19</sup>. Aparentemente tal sucede devido aos diferentes anticorpos utilizados nos vários ensaios<sup>5</sup>. Por outro lado, o reconhecimento das formas monoméricas é sempre equivalente, e os resultados da PRL são semelhantes, independentemente do ensaio utilizado<sup>6,8</sup>.

### Pesquisa de macroprolactina na hiperprolactinémia

Em primeiro lugar, não se pode basear o diagnóstico de hiperprolactinémia num único doseamento de PRL<sup>7</sup>. Após a confirmação de níveis elevados de PRL em pelo menos duas ocasiões, muitos autores recomendam a pesquisa de macroprolactina por rotina em todos os casos de hiperprolactinémia<sup>2,6,8,9,16</sup>, tendo em conta a prevalência e as implicações na abordagem posterior do doente com macroprolactinémia. A presença de macroprolactina foi mesmo considerada pela Pituitary Society como uma armadilha diagnóstica que não deve ser depreciada<sup>20</sup>, nem esquecida no diagnóstico diferencial de doentes com hiperprolactinémia. Este rastreio deve ser realizado principalmente quando os níveis de PRL encontrados são pelo menos o dobro do limite superior do valor de referência, para o ensaio utilizado pelo laboratório<sup>8</sup>, mesmo nos ensaios que advogam baixa reactividade para a macroprolactina<sup>11</sup>.

Outros autores defendem que a pesquisa de macroprolactina deve ser efectuada somente nos doentes com níveis elevados de PRL mas sem as típicas manifestações clínicas ou alternativamente, perante o diagnóstico de hiperprolactinémia idiopática<sup>15</sup>.

O ideal seria que os ensaios utilizados para o doseamento da PRL, detectassem apenas a forma monomérica, mas tal não sucede. Como a identificação da macroprolactina é importante para o diagnóstico diferencial da hiperprolactinémia, o método para a sua detecção deve ser fácil, sensível e de baixo custo. A técnica de referência para a quantificação de macroprolactina, cromatografia de filtração em gel (CFG), embora teoricamente simples, é um método moroso, trabalhoso, de elevado custo e inadequado para utilização na rotina<sup>8,11,21</sup>. Assim, a técnica de rastreio mais empregue é a precipitação com polietilenoglicol (PEG), por ser simples, barata, reproduzível e apresentar boa correlação com o método de referência<sup>9,5,11,21,22</sup>. Kavanagh<sup>11</sup> analisou a especificidade e utilidade clínica de cinco métodos utilizados para remover a macroprolactina, em 42 soros macroprolactinémicos. A concentração da PRL residual em todos as técnicas foi significativamente

diferente da concentração da PRL monomérica obtida com a CFG: enquanto que o PEG subestimou a quantidade de monómero presente, outros procedimentos utilizando a proteína A, proteína G, anti-IgG humana e a ultrafiltração sobrestimaram. No entanto, foi o PEG que apresentou melhor correlação com a CFG, no doseamento da PRL residual após o tratamento do soro macroprolactinémico, sendo então o método recomendado em alternativa à CFG. O método de precipitação com PEG consiste na adição de uma solução de PEG a uma amostra de soro (que precipita a prolactina ligada à imunoglobulina) e após centrifugação, é efectuado o doseamento de PRL no sobrenadante. Se este for baixo significa que a maior parte da PRL foi precipitada pelo PEG, ou seja, a macroprolactina representa a maior parte da PRL circulante<sup>5</sup>.

Esta técnica tem, no entanto, limitações: não é específica, não é quantitativa<sup>2</sup> e induz também a coprecipitação de PRL monomérica (até 25%)<sup>11</sup> com proteínas plasmáticas, nos soros normais e macroprolactinémicos, o que explica as diferenças encontradas entre o resultado da PRL residual após tratamento do soro com PEG e o doseamento da PRL monomérica por CFG<sup>11,17</sup>. Por outro lado, o PEG interfere com alguns imunoensaios, como o Immulite 2000 (Siemens®), AxSym (Abbott®) e Access2 (Beckman Coulter®)<sup>21</sup>.

Existem duas abordagens na identificação dos doentes com macroprolactinémia através do método de precipitação com PEG: a clássica e a normativa. Na primeira, quando a recuperação de PRL é inferior a 40%, estamos na presença de quantidades significativas de macroprolactina. Se for superior a 60%, a PRL monomérica é a forma predominante. Nos casos intermédios, com recuperação entre 40 a 60%, é necessário recorrer à CFG para confirmar a presença de macroprolactinémia<sup>2,21</sup>.

A utilização de um *cutoff* de 40% para distinguir macroprolactinémia da “verdadeira” hiperprolactinémia pode suscitar interpretações erróneas nos casos em que em estas duas situações são coexistentes (excesso de macroprolactina e de PRL monomérica). Utilizando esta abordagem, é dever do laboratório determinar se o nível de PRL monomérica está aumentado, após identificar a presença de macroprolactina<sup>21</sup>.

Na abordagem normativa, a concentração de PRL obtida pós-tratamento de uma amostra de soro com PEG (logo, PRL monomérica) é comparada com um intervalo de referência obtido após a aplicação de PEG a soros normoprolactinémicos, estabelecendo intervalos de referências absolutos e específicos ao método em uso. Assim os doentes têm excesso de macroprolactina, quando após o tratamento do soro com PEG, a PRL residual (monomérica) situa-se nesse intervalo absoluto de referência<sup>9</sup>.

Contudo, o domínio de macroprolactina não implica necessariamente que as formas monoméricas, e portanto biologicamente activas, estejam em níveis

normais. Isto é, o doente com hiperprolactinémia pode simultaneamente ter aumento da macroprolactina, bem como da PRL monomérica<sup>6,9</sup>. Assim, para além da pesquisa de macroprolactina, é necessária a determinação da concentração do componente de PRL monomérica<sup>16</sup>.

Por conseguinte, e minimizando os inconvenientes da técnica de precipitação com PEG, alguns autores recomendam utilizar a abordagem normativa. A utilização de intervalos de referência com valores absolutos reduz a probabilidade de classificar erradamente doentes com macroprolactinémia que têm concomitantemente hiperprolactinémia *verdadeira*.

A utilização de PEG em todos os soros hiperprolactinémicos, para rastreio da macroprolactina, aumenta os custos do doseamento da PRL em cerca de 30%<sup>11</sup>. Contudo, doentes rotulados com hiperprolactinémia que na verdade têm macroprolactinémia, serão dispensados da avaliação imagiológica e da terapêutica com agonistas dopaminérgicos desnecessárias, diminuindo a despesa global<sup>9,11</sup> e a ansiedade quer do doente, quer do clínico. O rastreio da macroprolactina nos soros hiperprolactinémicos é custo-efectivo e pode alterar a abordagem em até 20% dos doentes com hiperprolactinémia<sup>9</sup>. No Reino Unido, aproximadamente 80% dos laboratórios rastreiam a presença de macroprolactina nos soros hiperprolactinémicos<sup>21</sup>.

Nos estudos-coorte de doentes com macroprolactinémia, foram encontradas alterações nos exames imagiológicos, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, em sete a 22% dos casos. Esta prevalência é similar ao número de incidentalomas hipofisários, encontrado na população em geral ou em estudos de autópsia<sup>1</sup>. Por isso, e não descurando o diagnóstico diferencial que se impõe perante o achado de um adenoma hipofisário, é expectável que a maioria destes microadenomas encontrados em doentes macroprolactinémicos sejam *inocentes*. Assim, muitos autores defendem que, previamente ao pedido de exames complementares onerosos, na presença de hiperprolactinémia deve-se efectuar o rastreio da macroprolactina. Se após a separação da macroprolactina do soro, os níveis de PRL permanecem elevados, então a investigação deve prosseguir. Embora a macroprolactinémia tenha sido considerada como uma causa de resistência aparente aos fármacos antiprolactinémicos, a normalização da PRL sob terapêutica dopaminérgica ou a presença de adenoma hipofisário não excluem a hipótese de macroprolactinémia<sup>10</sup>.

### Big prolactina

A big prolactina, como a macroprolactina, é biologicamente inactiva *in vivo*<sup>11,23</sup> mas tem reactividade semelhante nos imunoensaios. O tratamento do soro com excesso de big prolactina com PEG mostrou concentrações de PRL residual próximas da PRL monomérica doseada pela CFG, sugerindo que o PEG precipita simultaneamente a big prolactina e a macroprolactina<sup>11</sup>.

## EFEITO DE *HOOK*

O efeito de *hook* caracteriza-se pela presença de valores falsamente baixos de PRL, quando se utilizam métodos imunométricos, designados também de métodos de sandwich. Nestes métodos são utilizados dois anticorpos (Ac) com capacidade de ligação ao antigénio endógeno (neste caso, a PRL): um Ac não marcado (Ac de captura), ao qual se liga a PRL, e um segundo Ac marcado que também se liga à PRL, criando assim a *sandwich*. Se o marcador do segundo anticorpo for o <sup>125</sup>Iodo o método designa-se IRMA, se for quimioluminescente é denominado de ICMA. Na presença de níveis elevados de PRL, a capacidade de ligação do Ac de captura à PRL é ultrapassada e fica saturada, não havendo a formação dos chamados *complexos sandwich*. Assim, a maior parte da PRL não é correctamente doseada.

Devido ao efeito de *hook*, macroprolactinomas podem ser erradamente diagnosticados como adenomas não funcionantes e assim comprometer o tratamento futuro do doente. Para prevenir esta situação, em doentes com macroadenomas com manifestações clínicas de hiperprolactinémia, as amostras de soro devem ser diluídas, pelo menos de 1:100 e novamente doseadas. Após esta diluição, obtém-se o valor real da concentração de PRL e podem verificar-se, inclusivé, elevações vertiginosas dos níveis de PRL de 164,5 ng/mL para 26000 ng/mL (valor de referência 1,6-18,8 ng/mL)<sup>24</sup>.

O efeito de *hook* no doseamento da PRL foi descrito pela primeira vez em 1993 por Comtois<sup>25</sup> mas a frequência real deste fenómeno ainda não foi estabelecida. Os casos reportados por Comtois representam 6% de 69 doentes com macroadenomas hipofisários referenciados para cirurgia transesfenoidal e 17% daqueles com adenomas gigantes. Os níveis de PRL geralmente são proporcionais às dimensões do prolactinoma: nos microprolactinomas, encontram-se frequentemente entre os 100 e 200 ng/mL, ao passo que nos macroadenomas o doseamento de PRL é superior a 200 ng/mL. No entanto, prolactinomas com grandes áreas quísticas, podem apresentar níveis falsamente baixos de PRL, pois, apesar do grande volume do adenoma, o número de células lactotróficas produtor de PRL é menor. Uma vez excluída a existência de efeito de *hook*, a detecção de níveis de PRL inferiores a 100 ng/mL em doentes com macroadenomas hipofisários, é fortemente sugestivo de pseudoprolactinoma<sup>7</sup>.

O efeito de *hook* está igualmente descrito no doseamento de outras hormonas, como a tiroglobulina, calcitonina, HC, FSH, LH, HCG e TSH<sup>7</sup>.

## CONCLUSÕES

O doseamento de PRL, apesar de simples, comporta

algumas armadilhas laboratoriais tais como a presença de macroprolactina ou o efeito de *hook*, que não devem ser desvalorizadas.

A macroprolactina, na maior parte dos casos, resulta da ligação da PRL monomérica a um autoanticorpo IgG, formando complexos de elevado peso molecular, com menor biodisponibilidade e, conseqüentemente, menor bioactividade *in vivo*. Devido à sua reduzida *clearance* metabólica, a acumulação da macroprolactina no soro, causa elevação dos níveis de PRL, que é identificada nos vários ensaios laboratoriais.

A presença de macroprolactina deve ser identificada precocemente na marcha diagnóstica do doente com hiperprolactinémia, de modo a evitar procedimentos desnecessários, onerosos e invasivos. Alguns autores defendem que a pesquisa de macroprolactina deve ser efectuada somente nos doentes com níveis elevados de PRL mas sem as típicas manifestações clínicas ou alternativamente, perante o diagnóstico de hiperprolactinémia idiopática. No entanto e cada vez mais, há autores que recomendam o rastreio universal de macroprolactina em todos os soros hiperprolactinémicos, justificando que a diferenciação entre macroprolactinémia e *hiperprolactinémia verdadeira* baseada apenas na apresentação clínica não é segura. As companhias diagnósticas devem ser encorajadas a desenvolver ensaios para o doseamento da PRL, específicos para a PRL monomérica, bioactiva, em vez da PRL total.

O efeito de *hook* deve ser suspeitado na presença de macroadenomas hipofisários e níveis de PRL pouco elevados ou normais (inferiores a 200 ng/mL). A diluição do soro desmascara níveis falsamente baixos de PRL, permitindo o doseamento aproximado do valor real de PRL sérica.

Sumariamente, níveis elevados de PRL devem alertar para a presença eventual e interferência da macroprolactina no doseamento da prolactinémia, ao passo que, níveis baixos de PRL num doente com macroadenoma hipofisário podem ser devidos ao efeito de *hook*. Este último é facilmente identificado e corrigido pela diluição do soro, permitindo a demonstração da hiperprolactinémia, no caso de esta existir.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

- GIBNEY J, SMITH T, MCKENNA TJ: Clinical relevance of macroprolactin. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;62:633-643

2. SCHLECHTE JA: Editorial: the macroprolactin problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5408-9
3. SCHEITHAUER BW, SANO T, KOVACS KT, YOUNG WF, RYAN N, RANDALL RV: The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990;65:461-474
4. MELMED S, KLEINBERG D: Anterior pituitary. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia. Saunders 2008;180-192
5. SADIDEEN H, SWAMINATHAN R: Macroprolactin: what is it and what is its importance?. *Int J Clin Pract* 2006;60:457-461
6. GLEZER A, D'ALVA CB, BRONSTEIN MD, VIEIRA JGH: Macroprolactina e incidentaloma hipofisário. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:190-8
7. VILAR L, NAVES LA, GADELHA M: Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinémia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:347-357
8. VIEIRA JGH: Macroprolactinémia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:45-50
9. GIBNEY J, SMITH TP, McKENNA TJ: The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3927-32
10. AMADORI P, DILBERIS C, MARCOLLA A: All the studies on hyperprolactinemia should not forget to consider the possible presence of macroprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2004;150:93-4
11. KAVANAGH L, McKENNA TJ, FAHIE-WILSON M, GIBNEY J, SMITH TP: Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. *Clin Chem* 2006;52:1366-72
12. FABRE-BRUE C, ROTH E, SIMONIN G, PALIX C, MARTIN PM, BRUE T: Macroprolactinemia: a cause of hyperprolactinemia in childhood. *J Ped Endocrinol Metab* 1997;10:411-7
13. FIDELEFF HL, RUIBAL G, BOQUETE H, PUJALA, SEQUERAA, SOBRADO P: Macroprolactinemia in childhood and adolescence: a cause of asymptomatic hyperprolactinemia. *Hormone Research* 2000;53:16-9
14. LESLIE H, COURTNEY CH, BELL PM et al: Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinémia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2743-6
15. VALLETTE-KASIC S, MORANGE-RAMOS I, SELIM A et al: Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:581-8
16. FAHIE-WILSON M: In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. *Clin Chem* 2003;49:1434-6
17. 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 macroprolactinémia. *Clin Chem* 2003;49:1504-9
18. OLUKOGA AO: Macroprolactin is clinically important (letter). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 4833-4
19. CAVACO B, PRAZERES S, SANTOS M, SOBRINHO L, LEITE V: Hyperprolactinemia due to big big prolactin is differently detected by commercially available immunoassays. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 203-8
20. CASANUEVA FF, MOLITCH ME, SCHLECHTE JA et al: Guidelines of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006;65:265-73
21. BELTRAN L, FAHIE-WILSON M, McKENNA TJ, KAVANAGH L, SMITH TP: Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with polyethylene glycol: evaluation and validation on common immunoassay platforms. *Clin Chem* 2008;54:1673-81
22. 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
23. TRITOS NA, GUAY AT, MALARKEY WB: Asymptomatic *big* hyperprolactinemia in two men with pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 82-5
24. FRIEZE TW, MONG DP, KOOPS MK: *Hook effect* in prolactinomas. Case report and review of literature. *Endocr Practice* 2002;8:296-303
25. COMTOIS R, ROBERT F, HARDY J: Immunoradiometric assays may miss high prolactin levels (letter). *Ann Intern Med* 1993;119:173