

Prevalência da Macroprolactinemia entre 115 Pacientes com Hiperprolactinemia

artigo original

LUCIO VILAR
ELIANE MOURA
VIVIANE CANADAS
AMARO GUSMÃO
RENATA CAMPOS
EDMUNDO LEAL
LUCIANO TEIXEIRA
VERA SANTOS
BARBARA GOMES
MARISE LIMA
RENATA PAIVA
JOSÉ LUCIANO ALBUQUERQUE
CÉLIA S. EGITO
CARLOS A. BOTELHO
MONALISA AZEVEDO
LUIZ AUGUSTO CASULARI
LUCIANA A. NAVES

Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (LV, EM, VC, AG, RC, EL, LT, VS, BSG, ML, RP, JLA, CSE, CAB), Centro de Diabetes e Endocrinologia de Pernambuco (LV, AG), Recife, PE; e Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (LAN, MA, LAC), Brasília, DF.

Recebido em 20/07/06
Aceito em 15/09/06

RESUMO

Macroprolactinemia caracteriza-se pelo predomínio no soro de uma prolactina (PRL) de alto peso molecular e baixa atividade biológica que não requer tratamento. A prevalência de macroprolactinemia foi avaliada em 115 pacientes consecutivos com hiperprolactinemia. Entre eles, 19 (16,5%) tinham exclusivamente macroprolactinemia, 4 (3,5%) síndrome dos ovários policísticos, 7 (6,1%) acromegalia, 8 (6,9%) hiperprolactinemia idiopática, 10 (8,7%) hipotireoidismo primário, 14 (12,2%) adenomas clinicamente não-funcionantes, 20 (17,4%) hiperprolactinemia farmacológica e 33 (28,7%) prolactinomas. O diagnóstico de macroprolactinemia foi estabelecido pela obtenção de uma recuperação da PRL < 30% após tratamento do soro com polietilenoglicol. Dentre os 19 pacientes com macroprolactinemia isolada, 16 (84,2%) eram mulheres e 12 (63,2%) eram assintomáticos, enquanto 4 (21%) tinham oligomenorréia e 3 (15,8%), galactorréia. Em contraste, apenas 11,5% dos indivíduos com outras causas de hiperprolactinemia eram assintomáticos ($p < 0,001$). Os níveis de PRL nos casos de macroprolactinemia variaram de 45,1 a 404 ng/mL (média de $113,3 \pm 94,5$), mas em 15 (78,9%) foram < 100 ng/mL. Nossos achados demonstram que macroprolactinemia é uma condição freqüente e, assim, sugerimos que seja rotineiramente pesquisada em pacientes com hiperprolactinemia. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/1:86-91**)

Descritores: Hiperprolactinemia; Macroprolactinemia; Prolactina; Macroprolactina

ABSTRACT

Prevalence of Macroprolactinemia Among 115 Patients With Hyperprolactinemia.

Macroprolactinemia is characterized by the predominance in the serum of macroprolactin, a prolactin (PRL) with high molecular mass and low biological activity that does not need treatment. The prevalence of macroprolactinemia was evaluated in 115 consecutive patients with hyperprolactinemia. Among them, 19 (16.5%) had solely macroprolactinemia, 4 (3.5%) polycystic ovary syndrome, 7 (6.1%) acromegaly, 8 (6.9%) idiopathic hyperprolactinemia, 10 (8.6%) primary hypothyroidism, 14 (12.2%) clinically non-functioning pituitary adenomas, 20 (17.4%) drug-induced hyperprolactinemia and 33 (28.7%) prolactinomas. The diagnosis of macroprolactinemia was established by the demonstration of a PRL recovery < 30% after treatment of sera with polyethylene glycol. Among the 19 patients with isolated macroprolactinemia, 16 (84.2%) were female and 12 (63.2%) were asymptomatic, while 4 (21%) presented with oligomenorrhea and 3 (15.8%) with galactorrhea. In contrast, only 11.5% of individuals with other causes of hyperprolactinemia were asymptomatic ($p < 0.001$). Prolactin levels in cases of macroprolactin ranged from 45.1 to 404 ng/mL (mean 113.3 ± 94.5) but in 15 (78.9%) were < 100 ng/mL. Our findings demonstrate that macroprolactinemia is a common condition and, therefore, we suggest that it should be routinely screened in patients with hyperprolactinemia. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/1:86-91**)

Keywords: Hyperprolactinemia; Macroprolactinemia; Prolactin; Macroprolactin

A HIPERPROLACTINEMIA É A alteração endócrina mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário (1). Para seu manuseio ideal, é fundamental que se determine com exatidão sua etiologia. Diversas condições podem estar envolvidas, porém, excluída a hiperprolactinemia farmacológica, prolactinomas são habitualmente o fator causal mais comum (2,3).

A prolactina (PRL) humana é um hormônio heterogêneo, e as principais formas circulantes são um monômero com 199 aminoácidos e peso molecular em torno de 23 kDa, um dímero com peso molecular de 50–60 kDa (*big prolactin*) e a forma de alto peso molecular, com 150–170 kDa (*big big prolactin*), usualmente conhecida como macroprolactina (4-8). A forma monomérica representa cerca de 80–90% da PRL total no soro de indivíduos normais e de pacientes com diagnóstico clínico e por imagem de prolactinoma (4,7). Em contraste, a *big prolactin* e a *big big prolactin*, ainda que encontradas em praticamente todos os indivíduos, estão presentes em concentrações pouco expressivas, geralmente inferiores a 10% da prolactina total circulante (4,7). Em geral, a macroprolactina consiste de um complexo antígeno-anticorpo de PRL monomérica e IgG (9,10).

Nos últimos cinco anos, tem havido um número crescente de estudos sobre macroprolactinemia, situação em que a hiperprolactinemia resulta da presença no soro de um excesso de macroprolactina (11-19). Ela predomina no sexo feminino (89% dos casos publicados) e pode ser observada em qualquer faixa etária (11,19-21).

O método de referência para a quantificação da macroprolactina é a cromatografia líquida em coluna de gel filtração (3). No entanto, o método de triagem mais empregado, por sua simplicidade, boa reprodutibilidade e correlação com o método de referência, é a precipitação com polietilenoglicol (PEG) (4,22). Ela permite a definição da condição em 85% dos casos (3). O teste tem como base a observação de que a exposição de imunoglobulinas a concentrações definidas de PEG levam à sua insolubilização. O PEG precipita a macroprolactina, cujos níveis no sobrenadante, portanto, se reduzem (4).

A exata prevalência da macroprolactinemia é desconhecida, porém certamente é mais freqüente do que se supunha anteriormente (3,22). Na maioria dos estudos, foi encontrada em 10–35% das amostras de soro de indivíduos hiperprolactinêmicos (4,10,11,15-18). No nosso meio, não há dados sobre a freqüência de macroprolactinemia no universo de pacientes com hiperprolactinemia. Na série de Hauache e cols. (12), 46% das amostras de soro testadas revelaram-se

positivas. Contudo, esse percentual particularmente alto deve refletir um viés de seleção já que os exames foram feitos em um laboratório de referência para pesquisa da macroprolactina (4).

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar a prevalência de macroprolactinemia entre 115 pacientes consecutivos com hiperprolactinemia atendidos em dois serviços brasileiros de endocrinologia.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Macroprolactinemia foi sistematicamente pesquisada em 115 pacientes com hiperprolactinemia atendidos, entre dezembro de 2004 e dezembro de 2005, no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE e no Centro de Diabetes e Endocrinologia de Pernambuco, em Recife. Os pacientes assinaram um termo de consentimento para o protocolo.

Desenho do estudo e ensaios

A PRL sérica foi dosada através de quimioluminescência, com valores de referência de 2,1 a 17,7 ng/mL para homens e 2,8 a 29,2 ng/mL para mulheres. Todos os 115 pacientes com hiperprolactinemia foram submetidos à pesquisa de macroprolactina pela método da precipitação com polietilenoglicol (PEG). Uma recuperação menor ou igual a 30% foi o critério utilizado para confirmar o diagnóstico de macroprolactinemia, conforme sugerido por Vieira e cols. (23). Hipotireoidismo foi investigado pela determinação do TSH e T₄ livre, dosados por quimioluminescência. A dosagem de IGF-I, através de um ensaio imunoradiométrico pós-extração, foi feita rotineiramente nos pacientes com estigmas de acromegalia ou naqueles com um macroadenoma hipofisário à ressonância magnética. Esta última foi realizada em todos os pacientes, com exceção daqueles que foram rotulados como portadores de hiperprolactinemia farmacológica. O diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos baseou-se na detecção de pelo menos dois dos seguintes parâmetros: irregularidade menstrual, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e ovários policísticos à ultra-sonografia (24).

Análise estatística

Para avaliar a significância estatística das diferenças das médias de idade e níveis de prolactina, segundo as diferentes etiologias de hiperprolactinemia, foi realizada uma análise de variância (ANOVA). O teste exato de Fisher foi utilizado para analisar a distribuição dos pacientes quanto ao sexo e à presença ou não de sintomas relacionados à hiperprolactinemia. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$.

RESULTADOS

Etiologia da hiperprolactinemia

Entre os pacientes analisados, 19 (16,5%) tinham exclusivamente macroprolactinemia, 4 (3,5%) síndrome dos ovários policísticos (SOP), 7 (6,08%) acromegalia, 8 (6,9%) hiperprolactinemia idiopática, 10 (8,7%) hipotireoidismo primário, 14 (12,17%) adenomas clinicamente não-funcionantes (ACNF), 20 (17,4%) hiperprolactinemia farmacológica e 33 (28,6%) prolactinomas. Entre esses últimos, houve 19 casos de microprolactinomas (57,5%) e 14 de macroprolactinomas (42,5%) (tabela 1, figura 1).

Características clínicas

Entre os 115 pacientes avaliados, 80 (69,5%) eram do sexo feminino e 35 (30,5%) do sexo masculino. A maioria dos pacientes (40%; n= 46) tinha entre 31 e 40 anos de idade no momento do diagnóstico, sendo que a idade média foi de 37,6 anos (SD= 10,5; Min= 15; Max= 65; IC 95%). Houve predomínio do sexo feminino, independentemente da etiologia da hiperprolactinemia (tabela 1). No grupo dos indivíduos com macroprolactinemia, a idade variou de 28 a 65 anos. Observamos ainda que, em relação à faixa etária, os pacientes com maior média de idade foram aqueles com diagnóstico de macroprolactinemia (44,2 ± 10,1 anos), acromegalia (42,3 ±

8,7 anos) e hipotireoidismo (40,7 ± 9,7 anos), enquanto os casos de SOP tinham a menor média etária (22 ± 3,6 anos).

Na tabela 2 estão comparadas as características clínicas dos pacientes estudados. Entre aqueles com macroprolactinemia isolada, 16 (84,2%) eram do sexo feminino e 12 (63,1%), assintomáticos. Três mulheres tinham oligomenorréia, duas galactorréia e duas, ambos os sintomas. Em contraste, entre os 96 pacientes com outras causas de hiperprolactinemia, sintomas relacionados ao excesso de PRL (galactorréia e/ou manifestações de hipogonadismo) estavam presentes em 85 (88,5%) (p< 0,001).

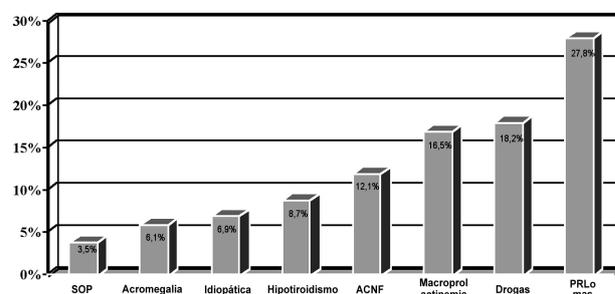


Figura 1. Distribuição (%) dos pacientes de acordo com a etiologia da hiperprolactinemia (SOP= síndrome dos ovários policísticos; ACNF= adenoma clinicamente não-funcionante; PRLomas= prolactinomas).

Tabela 1. Características gerais dos pacientes com hiperprolactinemia.

Variável	Categorias	Número de pacientes	Níveis de PRL (média ± desvio-padrão) em ng/mL
Total		115 (100%)	—
Sexo	Masculino	35 (30,5%)	—
	Feminino	80 (69,5%)	—
Faixa etária	Menos de 30 anos	30 (26,1%)	—
	Entre 31 e 40 anos	46 (40,0%)	—
	Entre 41 e 50 anos	22 (19,1%)	—
	Mais de 50 anos	17 (14,8%)	—
Etiologias da hiperprolactinemia	Microprolactinomas	21 (18,2%)	75–380 (149,9 ± 70,5)
	Hiperprolactinemia farmacológica	20 (17,4%)	36–340 (117,1 ± 63,1)
	Macroprolactinemia	19 (16,5%)	45,1–40 (113,3 ± 94,5)
	ACNF	14 (12,2%)	40–180 (100 ± 38,6)
	Macroprolactinomas	12 (10,4%)	167–21.200 (4.093 ± 7.554,6)
	Hipotireoidismo	10 (8,7%)	36–180 (78,2 ± 43,9)
	Hiperprolactinemia idiopática	8 (6,9%)	46–325 (139,5 ± 84)
	Acromegalia	7 (6,0%)	54–192 (92,6 ± 38,2)
	SOP	4 (3,5%)	46–94 (70,9 ± 16,5)

SOP= Síndrome dos ovários policísticos
ACNF= Adenoma clinicamente não-funcionante

Níveis de prolactina

Os níveis de PRL dos pacientes estudados estão especificados nas tabelas 1 e 3. Nos casos de macroprolactinemia, variaram de 45,1 e 404 ng/mL (média de 113,3 ± 94,5) mas em 15 (78,9%) foram < 100 ng/mL. Todos os pacientes com diagnóstico de SOP, bem como a maior parte dos indivíduos com acromegalia, ACNF, macroprolactinemia, hipotireoidismo e hiperprolactinemia farmacológica também apresentaram níveis de prolactina inferiores a 100 ng/mL. Os maiores valores foram observados nos pacientes com macroprolactinomas, variando entre 120 e 21.200 ng/mL (média de 4.093,1 ± 7.554,6) (tabela 1). Nesse grupo, 58,3% dos pacientes tinham valores acima de 250 ng/mL. Houve, contudo, uma grande superposição entre as diversas etiologias, e níveis > 250 ng/mL apenas não foram encontrados em casos de SOP, hipotireoidismo primário, acromegalia e ACNF. No entanto, níveis de PRL > 500 ng/mL foram exclusivamente vistos em pacientes com macroprolactinomas. A análise de variância das médias dos níveis de prolactina, segundo as diferentes etiologias de hiperpro-

lactinemia, mostrou uma diferença significativa entre os grupos (p < 0,001).

DISCUSSÃO

O tratamento da hiperprolactinemia depende de sua etiologia e inclui reposição de L-tiroxina no hipotireoidismo primário, suspensão (quando possível) da droga indutora de hiperprolactinemia e uso de agonistas dopaminérgicos para pacientes com prolactinomas e hiperprolactinemia idiopática (25-27). Em contraste, pacientes com macroprolactinemia usualmente não requerem ser tratados (4).

Macroprolactinemia geralmente é suspeitada diante do achado de hiperprolactinemia em pacientes sem galactorréia ou manifestações de hipogonadismo (22,28). No entanto, a presença dessas manifestações não exclui o diagnóstico de macroprolactinemia, já que são relativamente comuns e inespecíficas, podendo ocorrer de forma coincidente com a macroprolactinemia (10,13,18). Entre os nossos pacientes com macroprolactinemia, 12 (63,1%) eram

Tabela 2. Distribuição (%) dos pacientes com hiperprolactinemia segundo os sintomas apresentados e as diferentes etiologias de hiperprolactinemia.

Etiologia da hiperprolactinemia	Sintomas [%] (n)				Total (n)
	Hipogonadismo*	Galactorréia	Hipogonadismo* e galactorréia	Ausência de sintomas	
Macroprolactinemia	10,5 (2)	10,5 (2)	15,8 (3)	63,1 (12)	19
Outras causas	24,0 (23)	29,1 (28)	35,4 (34)	11,5 (11)	96
Total	21,7 (25)	26,1 (30)	32,2 (37)	20,0 (23)	115

α = 0,05; F = 0,00000008729; p-valor < 0,001

* Inclui oligomenorréia e, no sexo masculino, disfunção erétil e/ou redução da libido.

Tabela 3. Distribuição (%) dos pacientes de hiperprolactinemia segundo os níveis de prolactina e as diferentes etiologias de hiperprolactinemia.

Etiologias da hiperprolactinemia	Níveis de prolactina [%] (n), em ng/mL					Total (n)
	< 100	de 100 a 200	de 201 a 250	de 251 a 500	> 500	
Microprolactinomas	19,0 (4)	57,2 (12)	14,3 (3)	9,5 (2)	0,0 (0)	21
Hiperprolactinemia farmacológica	55,0 (11)	40,0 (8)	0,0 (0)	5,0 (1)	0,0 (0)	20
Macroprolactinemia	78,9 (15)	5,3 (1)	5,3 (1)	5,3 (2)	0,0 (0)	19
ACNF	64,3 (9)	35,7 (5)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	14
Macroprolactinomas	0,0 (0)	25,0 (3)	16,6 (2)	25,0 (3)	33,3 (4)	12
Hipotireoidismo	80,0 (8)	20,0 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	10
Hiperprolactinemia idiopática	23,0 (2)	50,0 (4)	12,5 (1)	12,5 (1)	0,0 (0)	8
Acromegalia	71,4 (5)	28,6 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	7
SOP	100,0 (4)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	4
Total	51,3 (58)	33,0 (37)	6,1 (7)	6,0 (9)	3,5 (4)	115

SOP = Síndrome dos ovários policísticos

ACNF = Adenoma clinicamente não-funcionante

assintomáticos mas 7 mulheres tinham galactorrêa e/ou oligomenorrêa. Em contraste, apenas 11,5% dos indivíduos com prolactinomas ou outras etiologias de hiperprolactinemia eram assintomáticos ($p < 0,001$). Nossos achados estão de acordo com os relatados por outros autores. Na série de Vieira e cols. (23), 90% (36/40) dos pacientes com predominância de prolactina (PRL) monomérica (negativos na pesquisa para macroprolactina) apresentavam sintomas que poderiam ser relacionados ao estado de hiperprolactinemia. Em contrapartida, 46,4% (13/28) dos pacientes que apresentavam pesquisa positiva para macroprolactina eram assintomáticos. Da mesma forma, Gibney e cols. (18) reportaram que oligomenorrêa/galactorrêa e galactorrêa foram significativamente mais comuns nos pacientes hiperprolactinemia monomérica do que nas portadoras de macroprolactinemia (73% e 50% vs. 54% e 22%; $p < 0,05$). Finalmente, em um estudo prévio (29) envolvendo 40 mulheres com macroprolactinemia, constatamos que 50% delas eram assintomáticas, 30% tinham oligomenorrêa e 20%, galactorrêa. Em 3 (7,5%) havia uma imagem sugestiva de microadenoma hipofisário à ressonância magnética.

Na grande maioria dos pacientes com macroprolactinemia relatados na literatura, os níveis de PRL eram < 100 ng/mL, mas exceções a essa regra não foram raras (3). Na série de Valette-Kasic e cols. (16), com 106 pacientes, os valores médios da PRL foram 61 ± 66 $\mu\text{g/L}$ (variação, 20–663) e excederam 100 $\mu\text{g/L}$ em 8,5% dos casos. Nos pacientes analisados por Hauache e cols. (12), o nível médio de PRL foi de $79,9 \pm 63,6$ $\mu\text{g/L}$ (mediana de 62 $\mu\text{g/L}$). Entretanto, em cerca de 10% dos pacientes a PRL mostrou-se superior a 100 $\mu\text{g/L}$ (12). Entre 137 casos relatados por outros autores, a concentração basal de PRL > 100 $\mu\text{g/L}$ foi evidenciada em 28 (20,4%), atingindo valores tão altos quanto 1.232 $\mu\text{g/L}$ (3,9,19-21,25,30-36). Na nossa casuística, os valores da PRL situaram-se entre 45,1 e 404 ng/mL (média de $113,3 \pm 94,5$) mas em 15 pacientes (78,9%) foram < 100 ng/mL.

Entre os 115 pacientes hiperprolactinêmicos que analisamos no presente estudo, a prevalência de macroprolactinemia foi de 16,5%. Esse percentual é comparável ao relatado em cinco estudos recentes. Na série de Gibney e cols. (18), 26% de 1.225 pacientes com elevação da PRL sérica tinham macroprolactinemia. Da mesma forma, macroprolactinemia representou aproximadamente 10% do total de casos de hiperprolactinemia atendidos em um Serviço de endocrinologia francês (16). Theunissen e cols. (15)

detectaram 14 casos de macroprolactinemia entre 82 indivíduos com hiperprolactinemia (17%). No estudo de Strachan e cols. (14), 58 (21%) de 273 pacientes eram positivos para macroprolactina. Finalmente, macroprolactinemia foi encontrada em 23% de 270 pacientes com PRL > 700 mIU/L (37). Por outro lado, entre 21 mulheres assintomáticas com elevação da PRL sérica, 14 (66,6%) tinham macroprolactinemia (38).

Em conclusão, nossos achados demonstram que macroprolactinemia é uma condição freqüente e, assim, sugerimos que seja rotineiramente pesquisada em pacientes com hiperprolactinemia. A grande importância do diagnóstico da macroprolactinemia é evitarmos que os pacientes sejam erroneamente diagnosticados como portadores de hiperprolactinemia idiopática ou prolactinomas, o que poderia resultar em terapia desnecessária com agonistas dopaminérgicos. Neste contexto, convém ressaltar que já foi relatada na literatura a concomitância de macroprolactinemia com incidentalomas hipofisários (39,40), disfunção erétil psicogênica (41) ou síndrome dos ovários policísticos (42).

REFERÊNCIAS

1. Vilar L, Gadelha MR, Une K. Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, et al., eds. **Endocrinologia clínica**, 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. pp. 29-38.
2. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. **J Reprod Med** 1999;44(12 Suppl): 1075-84.
3. Vilar L, Naves LA, Gadelha M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:347-57.
4. Vieira JGH. Macroprolactinemia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:45-50.
5. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin: a "new" cause of hyperprolactinemia. **Eur J Endocrinol** 1994;130:429-32.
6. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. **Endocr Rev** 1995;16:354-69.
7. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. **Ann Clin Biochem** 2005;42:175-92.
8. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;61:258-64.
9. Hatori 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. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005;62:633-43.
11. Leslie H, Courtney C, Bell P, Hadden D, McCance D, Ellis P, 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.
12. Hauache OM, Rocha AJ, Maia Jr ACM, Maciel RMB, Vieira JGH. Screening for macroprolactinaemia may prevent unnecessary pituitary imaging studies. **Clin Endocrinol (Oxf)** **2002**;57:327-31.
 13. 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 macroprolactinemia. **Clin Chem** **2003**;49:1504-9.
 14. Strachan MW, Teoh WL, Don-Wauchope AC, Seth J, Stoddart M, Beckett GJ. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia. **Clin Endocrinol (Oxf)** **2003**;59:339-46.
 15. 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.
 16. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. **J Clin Endocrinol Metab** **2002**;87:581-8.
 17. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. **J Clin Endocrinol Metab** **2002**;87:5410-5.
 18. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. **J Clin Endocrinol Metab** **2005**;90:3927-32.
 19. Fideleff H, Ruibal G, Boquete H, Pujol A, Sequera A, Sobrado P. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: a cause of asymptomatic hyperprolactinemia. **Horm Res** **2000**;53:16-9.
 20. Hattori N, Ishihara K, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. **J Clin Endocrinol Metab** **1992**;75:1226-9.
 21. Wortsman J, Carlson HE, Malarkey WB. Macroprolactinemia as the cause of elevated serum prolactin in men. **Am J Med** **1989**;86:704-6.
 22. Schlechte JA. The macroprolactin problem [editorial]. **J Clin Endocrinol Metab** **2002**;87:5408-9.
 23. Vieira JG, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RM. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. **Clin Chem** **1998**;44:1758-9.
 24. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod** **2004**;19:41-7.
 25. Vilar L, Castellar E. Hiperprolactinemia: investigação diagnóstica e tratamento. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, et al, eds. **Endocrinologia clínica**, 1ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; **1999**. pp. 3-20.
 26. Vilar L, Naves L, Freitas MC, Oliveira S, Leite V, Canadas V. Tratamento medicamentoso dos tumores hipofisários. Parte I: Prolactinomas e adenomas secretores de GH. **Arq Bras Endocrinol Metab** **2000**;44:367-81.
 27. Schlechte JA. Prolactinoma. **N Engl J Med** **2003**;349:2035-41.
 28. Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. **Clin Chem** **2003**;49:1434-6.
 29. Vilar L, Gusmão A, Moura E, Canadas V, Leal E, Campos R, et al. Características clinicolaboratoriais de 40 pacientes com macroprolactinemia. **Arq Bras Endocrinol Metab** **2004**;48(supl. 2):S469.
 30. 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. **J Clin Endocrinol Metab** **1995**;80:2342-6.
 31. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Santos MA, Friesen HG. Characterization of big-big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. **Clin Endocrinol** **1992**;37:365-72.
 32. Whitaker MD, Klee GG, Kao PC, Randall RV, Hesser DW. Demonstration of biological activity of prolactin molecular weight variants in human sera. **J Clin Endocrinol Metab** **1983**;58:826-30.
 33. Malarkey WB, Jackson R, Wortsman J. Long-term assessment of patients with macroprolactinemia. **Fertil Steril** **1988**;50:413-8.
 34. Tanaka T, Yano H, Umezawa S, Shishiba Y, Okada K, Saito T, et al. Heterogeneity of big-big hPRL in hyperprolactinemia. **Horm Metab Res** **1989**;21:84-8.
 35. Rogol AD, Eastman RC, Manolio T, Rosen SW. Unusual heterogeneity of circulating prolactin in an acromegalic. **J Endocrinol Invest** **1981**;4:221-7.
 36. Recchi V, Hieronimus S, Creisson G, Freychet P, Morange I, Canivet B. Macroprolactinémie, une variété d'hyperprolactinémie. À propos de cinq observations. **Rev Med Int** **1997**;18:320-3.
 37. Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, Goth MI, Kneffel P, Szoke D, et al. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. **Endocrine** **2000**;22:267-73.
 38. Gezer A, Atasu T, Hekim C, Stenman UH, Hekim N. Hyperprolactinaemia does not always mean 'hyperprolactinaemia'! **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** **2005**;118:206-8.
 39. Boguszewski CL. Microprolactinoma ou incidentaloma de hipófise com macroprolactinemia: um novo desafio diagnóstico em Neuroendocrinologia. **Arq Bras Endocrinol Metab** **2002**;46(supl.1):S14.
 40. Glezer A, d'Alva CB, Bronstein MD, Vieira JGH. Macroprolactinemia e incidentaloma hipofisário. **Arq Bras Endocrinol Metab** **2001**;45:190-8.
 41. Guay AT, Sabharwal P, Varma S, Malarkey WB. Delayed diagnosis of psychological erectile dysfunction because of the presence of macroprolactinemia. **J Clin Endocrinol Metab** **1996**;81:2512-4.
 42. Escobar-Morreale HF. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: implications for the management of polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril** **2004**;82:1697-9.

Endereço para correspondência:

Lucio Vilar
Rua Clóvis Silveira Barros 84/1202
50050-270 Recife, PE
E-mail: lvilar@gmail.com