

Armadilhas no Diagnóstico da Hiperprolactinemia

atualização

RESUMO

Na abordagem diagnóstica da hiperprolactinemia, três armadilhas ou problemas potenciais merecem uma atenção especial: os incidentomas hipofisários (presentes em 10% da população adulta à ressonância magnética), o efeito gancho e a macroprolactinemia. O efeito gancho se caracteriza pela presença de níveis falsamente baixos de prolactina (PRL), quando se empregam imunoenaios de dois sítios em pacientes com grandes prolactinomas e hiperprolactinemia muito acentuada. O efeito gancho pode ser identificado através de uma nova dosagem da PRL após diluição do soro a 1:100, quando se observará um aumento dramático do valor da PRL. Ele deve ser excluído em qualquer paciente com um macroadenoma e níveis séricos de PRL <200ng/mL. A macroprolactinemia responde por cerca de 10% dos casos de hiperprolactinemia. Resulta de um excesso de PRL polimérica (macroprolactina ou *big big prolactin*), cuja biodisponibilidade é diminuída. Assim, a maioria dos pacientes com macroprolactinemia não apresenta os sintomas clássicos da hiperprolactinemia e habitualmente não requerem tratamento. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:347-357**)

Descritores: Hiperprolactinemia; Armadilhas diagnósticas; Incidentomas hipofisários; Macroprolactina; Macroprolactinemia; Efeito gancho

ABSTRACT

Pitfalls in the Diagnosis of Hyperprolactinemia.

In the diagnostic approach of hyperprolactinemia three pitfalls or potential confounding problems deserve special attention: pituitary incidentalomas, the hook effect and macroprolactinemia. In as much as 10% of the population aged 20 to 40 years, incidental tumors of the pituitary gland are demonstrated by magnetic resonance imaging. The hook effect is characterized by the finding of falsely low levels of serum prolactin (PRL) when two-site immuno-assays are used in diagnosis in patients with very high prolactin levels. This confusion can be avoided by re-measuring the PRL level in such patients at a 1:100 dilution; PRL levels in samples with the hook effect will then increase dramatically. The hook effect should be excluded in patients with a macroadenoma and PRL levels <200ng/mL. Finally, macroprolactinemia accounts for about 10% of cases of hyperprolactinemia. It results from the predominance of polymeric PRL (also called macroprolactin or big big prolactin) that has decreased bioavailability. Therefore, most patients with macroprolactinemia lack classical symptoms of hyperprolactinemia and usually do not need to be treated. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:347-357**)

Keywords: Hyperprolactinemia; Diagnostic pitfalls; Pituitary incidentalomas; Macroprolactin; Macroprolactinemia; Hook effect

**Lucio Vilar
Luciana A. Naves
Mônica Gadelha**

*Disciplina de Endocrinologia,
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de
Pernambuco (LV); Disciplina de
Endocrinologia, Faculdade de
Medicina da Universidade de
Brasília (LAN); e Serviço de
Endocrinologia, Hospital
Universitário Clementino Fraga
Filho (HUCFF), Universidade
Federal do Rio de Janeiro e
Instituto Estadual de Diabetes e
Endocrinologia (MG).*

*Recebido em 17/04/03
Aceito em 09/05/03*

A HIPERPROLACTINEMIA É A ALTERAÇÃO endócrina mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário, predominando no sexo feminino (1). Sua prevalência varia de 0,4% em uma população não selecionada de adultos normais a valores tão altos quanto 9-17% em mulheres com distúrbios reprodutivos (2).

A dosagem de prolactina (PRL) sérica atualmente tem indicações cada vez mais amplas que incluem a presença de alterações menstruais, amenorréia, infertilidade e galactorréia em mulheres, bem como o manuseio de homens com disfunção erétil ou infertilidade (1,3). Além disso, é de fundamental importância na investigação e seguimento dos tumores da região selar (1,3). Na determinação da etiologia da hiperprolactinemia e na interpretação da dosagem da PRL, é preciso estar atento a algumas armadilhas que podem levar a um diagnóstico incorreto e, conseqüentemente, a um manuseio inadequado. Neste artigo, pretendemos comentar as causas mais relevantes de hiperprolactinemia e, sobretudo, enfatizar as principais dificuldades que podemos nos deparar diante do achado desse distúrbio hormonal.

CARACTERÍSTICAS DA PROLACTINA

A PRL humana é um hormônio heterogêneo, e as principais formas circulantes são um monômero com 199 aminoácidos e peso molecular em torno de 23kDa, um dímero com peso molecular em torno de 45kDa (*big prolactin*) e a forma de alto peso molecular, com 150-170kDa (*big big prolactin*), usualmente conhecida como macroprolactina (3-7). A forma monomérica representa cerca de 80-90% da PRL total no soro de indivíduos normais e de pacientes com diagnóstico clínico e anatômico de prolactinoma (3,6). 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 (3,6). Em geral, a *big big prolactin* consiste de um complexo antígeno-anticorpo de PRL monomérica e IgG (8,9). Quando o soro do paciente apresenta um predomínio de *big big PRL*, esta condição é chamada de macroprolactinemia (3,7,10).

A caracterização das três formas de macroprolactina é preferencialmente realizada através de estudos de cromatografia em colunas de gel filtração, onde a eluição se dá em função do peso molecular (figura 1) (3).

ETIOLOGIA DA HIPERPROLACTINEMIA

Existem várias possíveis causas de hiperprolactinemia (tabela 1) que se enquadram em três principais categorias: fisiológicas, farmacológicas e patológicas. Além disso, a hiperprolactinemia pode surgir quando há um predomínio no soro da macroprolactina (macroprolactinemia) (3,7,10).

CAUSAS FISIOLÓGICAS

As causas fisiológicas de hiperprolactinemia mais importantes são a gravidez e a amamentação (1,11,12). Além disso, no estresse, exercício e sono, ocorre liberação de um ou mais fatores liberadores da PRL, com conseqüente elevação dos níveis séricos do hormônio (11).

CAUSAS FARMACOLÓGICAS

A causa mais comum de hiperprolactinemia não-fisiológica é o uso de drogas que atuam através de diferentes mecanismos: aumento da transcrição do gene da dopamina (*estrogênios*), antagonismo ao receptor da dopamina (*neurolépticos*, *metoclopramida*, *sulpirida*, etc), depleção de dopamina (*reserpina*, *metildopa*),

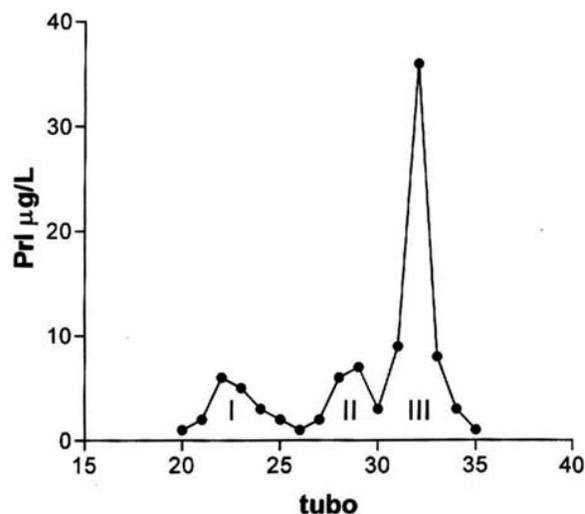


Figura 1. Perfil de eluição de prolactina (PRL) obtido pela cromatografia de gel filtração de soro de pacientes com prolactinoma. O pico I representa a macroprolactina, o pico II os dímeros de PRL e o pico III as formas monoméricas, as quais predominam (>90% das formas circulantes de PRL) em indivíduos normais e naqueles com prolactinomas (Modificado da Ref. 3).

Doenças Hipotalâmicas

Tumores: craniofaringioma, meningioma, disgerminoma, hamartoma, glioma, metástases etc.

Doenças infiltrativas: sarcoidose, tuberculose, histiocitose X, granuloma eosinofílico etc.

Radioterapia craniana, Pseudotumor cerebral

Doenças Hipofisárias

Prolactinomas, Acromegalia

Síndrome da sela vazia, Hipofisite linfocítica

Doença de Cushing, Adenomas clinicamente não-funcionantes

Metástases, Germinoma intra-selar

Doenças infiltrativas: sarcoidose, tuberculose, granuloma de células gigantes etc.

Lesões da Haste Hipofisária

Traumatismo craniano, pós-operatório, irradiação, haste

Neurogênica

Lesões irritativas da parede torácica: Herpes zoster, toracotomia, mastectomia, queimadura

Lesões do cordão medular: ependimoma cervical, siringomielia, tumores extrínsecos, tabes dorsalis

Doenças Sistêmicas

Endócrinas: Hipotireoidismo primário, insuficiência adrenal, síndrome dos ovários policísticos

Não-endócrinas: Insuficiência renal crônica, cirrose

Drogas

Estrogênio, fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina), butirofenonas (haloperidol), tioxantenos, benzamidas (metoclopramida, sulpirida), domperidona, risperidona, reserpina, a-metildopa, verapamil, narcóticos (heroína, morfina, análogos de encefalina), cocaína, antidepressivos tricíclicos, anfetamina, inibidores da monoamina oxidase, fenfluramina, amoxepina, fluoxetina, inibidores de protease, cimetidina etc.

Outras causas

Gravidez, amamentação, estresse (físico ou emocional), pseudociese etc.

Idiopática**Macroprolactinemia**

Tabela 1. Causas de Hiperprolactinemia.

inibição da produção central de dopamina (*verapamil*, *heroína*, *morfina*, *análogos da encefalina*), inibição da recaptção de dopamina (*antidepressivos tricíclicos*, *cocaína*, *anfetamina*, *inibidores da monoamino oxidase*), inibição da recaptção de serotonina (*opiáceos*, *fenfluramina*, *fluoxetina*) etc. (11-17). Recentemente, foi relatado que os *inibidores de protease* podem, por uma mecanismo ainda desconhecido, também levar à hiperprolactinemia (18).

CAUSAS PATOLÓGICAS**a) Tumores e outros distúrbios hipofisários e hipotalâmicos**

A principal causa de hiperprolactinemia patológica são os prolactinomas que representam o adenoma hipofisário funcionante mais comum (40-60% dos casos) (1,12). Outros tumores da região hipotalâmico-hipofisária podem também cursar com hiperpro-

lactinemia, seja por produção aumentada da PRL (adenomas hipofisários mistos produtores de PRL e GH ou de PRL e ACTH) ou por comprometimento da haste hipotálamo-hipofisária (p.ex, adenomas hipofisários clinicamente não-funcionantes e craniofaringiomas) (1,11,12). Nesta última situação, tais tumores são chamados de *pseudoprolactinomas* já que não são secretores de PRL, mas interferem com o aporte de dopamina do hipotálamo para a hipófise (1,19). Lesões infiltrativas, vasculares, pós-radioterapia e sela vazia também podem causar hiperprolactinemia por produção hipotalâmica inadequada de dopamina e/ou por comprometimento da haste hipotálamo-hipofisária (1,11).

b) Doenças Sistêmicas

Hiperprolactinemia é encontrada em cerca de 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário (21-23) e em 30% dos casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP) (20). Pode também ser uma manifestação ocasional da doença de Addison, reversível após a introdução da reposição de glicocorticóides (20,24). Também é um achado comum em pacientes com cirrose hepática (presente em até 20% dos casos) ou insuficiência renal (1,20).

c) Hiperprolactinemia Idiopática

A denominação *hiperprolactinemia idiopática* tem sido reservada para os pacientes sem uma causa óbvia para o distúrbio hormonal (1,20). Na maioria dos casos, trata-se, provavelmente, de microadenomas com diâmetros muito reduzidos (p.ex., < 3mm) que não foram visualizados pelos métodos de imagem (11).

d) Hiperprolactinemia Neurogênica

Elevação reflexa da PRL mediada pela ativação das vias aferentes que seguem através do cordão medular pode ocorrer devido a lesões irritativas da parede torácica (*herpes zoster*, toracotomia, queimadura, mastectomia) e por patologias do cordão medular (ependimoma cervical, siringomielia, tabes dorsalis, tumores extrínsecos) (11).

e) Tumores Extra-Hipofisários Secretores de PRL

Muito excepcionalmente, hiperprolactinemia resulta da produção ectópica de PRL (11,25). Tal situação foi relatada apenas em associação com gonadoblastoma, teratoma ovariano, carcinoma broncogênico e hipernefoma (11,25,26). Devido à sua raridade, não deve ser pesquisada de rotina, a menos que haja um tumor extra-hipofisário clinicamente diagnosticado (11,20).

MACROPROLACTINEMIA

Nos últimos 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 ou *big big prolactin* (3,7,8,27), conforme já mencionado. Ela pode ser observada em ambos os sexos - embora mulheres representem 89% dos casos publicados (27) - e em qualquer faixa etária, incluindo pacientes com mais de 65 anos (8,28,29) e menos de 12 anos (30).

A exata incidência da macroprolactinemia é desconhecida, porém, certamente é mais freqüente do que se supunha anteriormente (3,31). Macroprolactinemia tem sido detectada em 15-46% das amostras de soro de indivíduos hiperprolactinêmicos testadas em laboratórios de referência para o estudo desse fenômeno (31-33). Em contraste, representou aproximadamente 10% do total de casos de hiperprolactinemia atendidos em um Serviço de endocrinologia francês (34).

Macroprolactinemia tem sido reconhecida há vários anos e é suspeitada quando a pessoa com hiperprolactinemia se apresenta sem os sintomas típicos e/ou evidência de um tumor hipofisário à ressonância magnética (3,7,8,30,35-37). Se a macroprolactina é biologicamente ativa é ainda motivo de alguma controvérsia (37). Enquanto os estudos iniciais mostraram ausência de atividade em bioensaio de células de linfoma NB2, estudos mais recentes demonstraram uma bioatividade normal da *big big prolactin* no ensaio NB2 (8,37-39). Assim, uma diminuída biodisponibilidade da PRL parece ser a explicação mais provável para ausência de sintomas em pacientes com macroprolactinemia (3,24,37,38). A ligação da prolactina à imunoglobulina altera suas propriedades funcionais, tornando-a menos disponível para a ligação com os receptores específicos, devido a uma capacidade limitada em atravessar o endotélio vascular (3,8,37).

Métodos de Detecção de Macroprolactina

O método de referência para a quantificação da macroprolactina é a cromatografia líquida em coluna de gel filtração (3). Esta última, apesar de teoricamente simples, é trabalhosa, demorada e de alto custo, devendo ser restrita a laboratórios de referência e casos selecionados (3). O método de triagem mais empregado, por sua simplicidade, boa reprodutibilidade e correlação com o método de referência, é a precipitação com polietilenoglicol (PEG) (3,40). Ele 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.

O teste é feito com a mistura de 250mL de soro do paciente com 250mL de uma solução de 250g/L de PEG 6000 em água, mantida a 4°C (3). Após mistura por agitação em agitador tipo vórtex por 1 minuto, a mistura é submetida à centrifugação por 5 minutos a 9500rpm. A quantidade de prolactina existente no sobrenadante é medida no mesmo ensaio empregado na rotina, e a recuperação calculada com base no valor inicial da amostra. Recuperações > 65% classificam a amostra como tendo predomínio de formas monoméricas, e recuperações ≤ 30% como predomínio de formas de alto peso molecular (macroprolactinemia) (3). Os valores entre 30 e 65% de recuperação são classificados como indeterminados e devem ser submetidos à cromatografia numa coluna de gel filtração para melhor definição (3).

Dificuldades Potenciais e Cuidados Especiais no Diagnóstico da Hiperprolactinemia

Para a correta identificação da etiologia da hiperprolactinemia, vários fatores devem ser considerados: história clínica, exame físico, achados laboratoriais (sobretudo, os níveis da PRL sérica) e exames de imagem para estudo da sela túrcica. Além disso, deve-se pesquisar se existe ou não macroprolactinemia.

a. História Clínica e Dados do Exame Físico

Diante do achado de hiperprolactinemia, deve-se inicialmente investigar o uso de substâncias que possam elevar a PRL. É importante lembrar, contudo, que o uso crônico de algumas drogas ilícitas, como a cocaína (41), é uma das possíveis causas de hiperprolactinemia, e que essa informação pode ser omitida pelo paciente. É fundamental também que sempre se descarte gravidez em pacientes amenorréicas com hiperprolactinemia, mesmo que elas categoricamente neguem tal possibilidade. Temos conhecimento de gestantes que inadvertidamente foram submetidas a uma tomografia computadorizada da sela túrcica por se apresentarem com amenorréia e elevação da PRL sérica.

Hipotiroidismo primário deve também ser sempre considerado. Dados que reforçam tal possibilidade diagnóstica são o achado de bócio ou cicatriz cirúrgica na região cervical anterior, radioterapia prévia de cabeça ou pescoço, a presença de metrorragia - encontrada em cerca de um terço dos casos (42) - ou evidências de manifestações clássicas da hipofunção tiroideana (intolerância ao frio, fala arrastada, sonolência, adi-

namia etc). É preciso ressaltar, entretanto, que muitos pacientes hipotiróideos são assintomáticos (42), e que hiperprolactinemia foi também relatada em pacientes com hipotiroidismo subclínico (43). Além disso, raramente podemos encontrar a associação de hipotiroidismo primário e prolactinoma (1). Por outro lado, o achado de hiperprolactinemia leve a moderada em uma obesa jovem com hirsutismo e irregularidades menstruais praticamente confirma o diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos, tornando desnecessário qualquer investigação adicional.

Vale a pena também salientar que galactorrêa nem sempre está presente quando há hiperprolactinemia, e que ela pode ser intermitente ou apenas evidenciável à expressão mamilar (44,45). Por exemplo, em pacientes com prolactinomas, galactorrêa foi relatada em 30-80% das mulheres e 14-33% dos homens (1,45). Além disso, muitas mulheres com galactorrêa são normoprolactinêmicas, caracterizando assim a chamada *galactorrêa idiopática* (1,46). Ao exame físico, deve-se pesquisar também a presença de lesões irritativas ou traumáticas da parede torácica (por exemplo: queimaduras, *herpes zoster*, toracotomia e mastectomia) já que podem determinar elevação reflexa da PRL (11).

Diante do achado de hiperprolactinemia em indivíduos assintomáticos, a possibilidade de macroprolactinemia deve sempre ser considerada (3,31). Entretanto, a presença de galactorrêa, distúrbios menstruais e/ou infertilidade *não* exclui esse diagnóstico. Na série de Vallette-Kasic e cols. (34), galactorrêa foi encontrada em 46% dos casos, distúrbios menstruais em 39%, infertilidade em 28% e a associação de galactorrêa e distúrbios menstruais em 12%. Da mesma forma, entre 107 mulheres descritas em outros estudos, a frequência dos sintomas clássicos de hiperprolactinemia foi também importante: distúrbios menstruais em 28%, infertilidade em 34% e galactorrêa em 46% (7,8,10,28,35,38,47,48,50-60). Mais recentemente, Hauache e cols (31) observaram que sintomas de hiperprolactinemia estavam presentes em 90% dos pacientes com predominância de prolactina monomérica (negativos na pesquisa para macroprolactina) e em 54% daqueles com macroprolactinemia.

É preciso também ter em mente que macroprolactinemia pode estar associada com qualquer outra causa de hiperprolactinemia (3,34). Neste contexto, a associação da macroprolactinemia com um adenoma hipofisário requer uma atenção especial. Na série de Vallette-Kasic e cols. (34) havia predomínio da *big big prolactin* em 5 pacientes com adenomas hipofisários histologicamente comprovados (2 prolactinomas, 2

adenomas co-secretores de GH e PRL e um somatotropinoma) e hiperprolactinemia. Da mesma forma, na casuística de Hauache e cols (31), uma imagem sugestiva de um microadenoma foi encontrada em 21% dos pacientes. Outros autores enfatizaram a comitância de macroprolactinemia e incidentalomas hipofisários (61,62), situação em que se pode erroneamente atribuir a hiperprolactinemia a um microprolactinoma. Portanto, a detecção da macroprolactinemia não exclui a necessidade de se fazer uma avaliação por imagem da região selar.

Um outro aspecto a ser mencionado é que a presença de macroprolactinemia pode retardar ou dificultar o diagnóstico da disfunção erétil psicogênica (63). Tal situação deve ser considerada sempre que pacientes com disfunção erétil e hiperprolactinemia tiverem níveis normais de testosterona.

b. Exames de Imagem

A tomografia computadorizada (CT) e, principalmente, a ressonância magnética (RM), permitem a visualização de praticamente todos os macroprolactinomas (diâmetro >10mm) e pseudoprolactinomas, bem como da maioria dos microprolactinomas (diâmetro <10mm) (64,65). Contudo, é preciso atentar à possibilidade da lesão evidenciada se tratar de um incidentaloma hipofisário. Foi demonstrado que aproximadamente 10% da população adulta normal submetida à RM apresentava uma imagem compatível com um microadenoma hipofisário (66,67). Desta forma, a lesão vista à RM pode ser um achado casual em pacientes cuja hiperprolactinemia resulte do uso de drogas ou de doenças sistêmicas (12), bem como naqueles com macroprolactinemia (61,62). Além disso, no hipotiroidismo primário, devido à hiperplasia hipofisária, pode ser evidenciada uma imagem pseudotumoral, inclusive com extensão supra-selar (68,69). Tal achado pode levar ao diagnóstico errôneo de um prolactinoma ou pseudoprolactinoma.

Para se evitar que impliquem numa definição equivocada da etiologia da hiperprolactinemia, os exames de imagem devem ser realizados somente após a exclusão de hiperprolactinemia de causa fisiológica, farmacológica ou decorrente de doenças sistêmicas como hipotiroidismo, SOP, cirrose e insuficiência renal (1,12). Uma exceção para esta recomendação se aplica aos pacientes com óbvias manifestações neurooftalmológicas indicativas da presença de um tumor na região selar, tais como cefaléia, hemianopsia bitemporal, comprometimento de nervos cranianos (ptose palpebral, oftalmoplegia e/ou dor facial) etc. Nesta situação, a RM ou CT está sempre indicada. Recente-

mente, foi sugerido que os pacientes com macroprolactinemia fossem submetidos à RM apenas se apresentassem manifestações clínicas decorrentes da hiperprolactinemia (31). Nesse estudo, a RM foi normal em todos os pacientes assintomáticos (31).

c. Níveis de Prolactina

A magnitude da elevação nos níveis séricos da PRL pode ser de grande utilidade na determinação da possível etiologia da hiperprolactinemia, uma vez que os maiores valores são encontrados em pacientes com prolactinomas (1,11). Por exemplo, níveis >250ng/ml são muito sugestivos da presença de um macroprolactinoma (1,12,19); no entanto, podem ocasionalmente ser encontrados em outras situações (34,70,71), conforme será mostrado a seguir.

Um outro aspecto muito importante a ser considerado é que a PRL é secretada episodicamente e seus níveis medidos durante o dia podem eventualmente estar além do limite superior da normalidade para um determinado laboratório em indivíduos normais (12). Assim, não se pode basear em um único exame para se estabelecer o diagnóstico de hiperprolactinemia.

PSEUDOPROLACTINOMAS

Nos pacientes com pseudoprolactinomas, a hiperprolactinemia resulta de compressão da haste hipofisária e os níveis de PRL geralmente são <150ng/mL (12). Na série de Bevan e cols. (19), o valor máximo encontrado foi 250ng/ml. Entretanto, mais recentemente, foi relatado o caso de um paciente portador de um adenoma clinicamente não-funcionante, cujos níveis de PRL eram de 662ng/mL (70). A terapia com agonistas dopaminérgicos resultou em normalização da PRL, mas o tumor aumentou de volume (70). Da mesma forma, Smith e cols. (72) reportaram o caso de um paciente com plasmacitoma selar com expansão extra-selar e níveis de PRL de 504ng/mL.

PROLACTINOMAS

Nos pacientes com macroprolactinomas, os níveis séricos de PRL usualmente são >200ng/mL, enquanto naqueles com microprolactinomas geralmente situam-se entre 100 e 200ng/mL, mas, não raramente, podem ser <100ng/mL (1,73).

É importante salientar que macroprolactinomas volumosos podem cursar com níveis de PRL <200ng/mL ou até mesmo <100ng/mL devido a

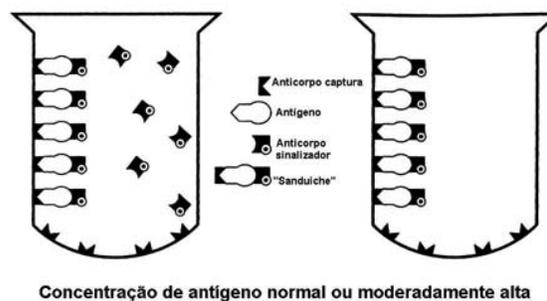


Figura 2. Representação esquemática de um imunoenensaio normal de dois sítios. À esquerda: ambos anticorpos de captura e sinalizadores se ligam a sítios específicos do antígeno, formando um "sanduíche" e deixando um excesso não ligado de anticorpos sinalizadores. À direita: a fase líquida é liberada, deixando apenas "complexos sanduíches". A quantidade de anticorpo sinalizador é diretamente proporcional à concentração do antígeno (Modificado da Ref. 74).

ocorrência do chamado efeito gancho (*hook effect*) (12,74,75). Este último se caracteriza pela presença de níveis falsamente baixos de PRL quando se empregam imunoenaios contendo dois sítios, sejam eles imunoradiométricos (IRMA), por quimioluminescência ou enzima-imunoenaios (12,74,76). Nestes ensaios são utilizados dois anticorpos que formam "complexos sanduíches" com o antígeno (no caso, a PRL), o anticorpo de fase sólida (captura) e o de fase líquida (sinalizador) (figura 2) (12,74,76). Na presença de níveis muito elevados de PRL, após a ligação da PRL ao anticorpo de captura, o excesso de PRL impede a ligação do segundo anticorpo, o sinalizador, não havendo a formação dos referidos "complexos sanduíches" (figura 3) (12,74,76).

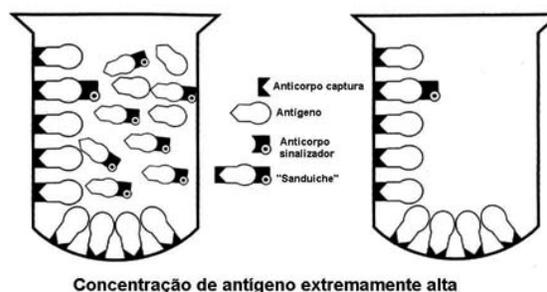


Figura 3. Representação esquemática do "efeito gancho". À esquerda: a concentração extremamente alta de antígeno satura ambos anticorpos de captura e sinalizadores e impede a formação do "sanduíche". À direita: quando a fase líquida é liberada, a maior parte do antígeno é perdida com o anticorpo sinalizador; por isso, a concentração do antígeno (no caso a prolactina) é medida como baixa. O efeito gancho foi também descrito na dosagem de outros hormônios (GH, LH/FSH, β -hCG e TSH). (Modificado da Ref. 74).

O efeito gancho ocorre mais comumente quando se usa o IRMA (74). Ele pode ser “desmascarado” através de uma nova dosagem da PRL após diluição do soro a 1:100, quando se observará um aumento dramático do valor do hormônio (12,74,76). Em um de nossos pacientes, a PRL inicial foi de 155ng/ml (valor de referência de 2,3-18ng/mL) e elevou-se para 4200ng/mL após a diluição do soro. Em um caso recentemente relatado por Frieze e cols. (74), após a diluição do soro, a prolactinemia subiu de 164,5ng/mL (valor de referência de 1,6-18,8ng/mL) para 26,000ng/mL!

Efeito gancho em um ensaio para PRL foi inicialmente descrito em 1993, por Comtois e cols. (77), em 4 pacientes com adenomas gigantes. A real frequência do efeito gancho ainda não está estabelecida. Na série de Petakov e cols. (78), foi observado em 4 de 28 pacientes (14%) com macroadenomas hipofisários. Os casos reportados por Comtois e cols. (77) constituíram 6% de 69 pacientes com macroadenomas hipofisários encaminhados à cirurgia transesfenoidal e 17% daqueles com adenomas gigantes.

O efeito gancho foi também descrito na dosagem de outros hormônios (GH, LH/FSH, β -hCG e TSH) e substâncias como PSA, ferritina, HbsAg, IgE e CA 125 (74,79).

Níveis séricos de PRL falsamente baixos podem também ser encontrados em pacientes com tumores que tenham grandes áreas císticas; nessa situação, apesar do grande volume do adenoma, há um menor número de células lactotróficas produtoras de PRL (11). Uma vez excluída a possibilidade de valores falsamente baixos da prolactinemia, a detecção de níveis de PRL < 100ng/mL em um paciente com um macroadenoma hipofisário é, portanto, altamente indicativa do diagnóstico de um pseudoprolactinoma (1).

DOENÇAS SISTÊMICAS / HIPERPROLACTINEMIA FARMACOLÓGICA

Nos pacientes com doenças sistêmicas (endócrinas ou não) ou em uso de drogas que impliquem elevação da prolactinemia, os níveis de PRL geralmente são <100ng/mL (1,11,12). Contudo, em pacientes com insuficiência renal medicados com α -metildopa ou metoclopramida, os níveis de PRL podem alcançar valores em torno de 2000ng/mL (71).

No que se refere ao hipotireoidismo primário, Honbo e cols. (21) observaram modesta elevação da prolactinemia em 40% dos pacientes, porém níveis >25ng/mL apenas ocorreram em 10% dos casos. Um

outro estudo detectou hiperprolactinemia em 42% dos indivíduos hipotiróideos, mas somente em cerca de 30% deles a prolactinemia excedeu 60ng/mL (22). Uma PRL sérica de 115ng/mL foi observada por um dos autores (LV) em uma paciente com hipotireoidismo primário e imagem pseudotumoral devido à intensa hiperplasia hipofisária (dados não publicados). Na SOP, os valores da PRL habitualmente também são <100ng/mL (1,12).

MACROPROLACTINEMIA

Na grande maioria dos pacientes com macroprolactinemia, os níveis de PRL são <100ng/mL, mas exceções a essa regra não são raras. Na série de Valette-Kasic e cols. (34), com 106 pacientes, os valores médios da PRL foram 61 ± 66 g/L (variação, 20-663) e excederam 100g/L em 8,5% dos casos. Entre 137 casos publicados por outros autores, concentração basal de PRL > 100g/L foi evidenciada em 28 (20,4%), atingindo valores tão altos quanto 1232g/L (8,28-30,38,48,50,56,59,60,80,81).

Entre os pacientes analisados por Hauache e cols. (31), o nível médio de PRL foi de $79,9 \pm 63,6$ g/L (mediana de 62g/L). Entretanto, em cerca de 10% dos pacientes a PRL mostrou-se >100g/L (31). Fideleff e cols. (30) detectaram macroprolactinemia em 5 pacientes com hiperprolactinemia assintomática e pertencentes à faixa etária dos 11,6 a 19 anos. Os pacientes se submeteram a repetidas avaliações por um período de 3 meses a 8 anos, e seus níveis de PRL se mantiveram elevados (34,4-516ng/mL) (30).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A definição diagnóstica em casos de hiperprolactinemia é, mais do que nunca, um desafio. Sua importância maior está na escolha terapêutica correta, uma vez que agonistas dopaminérgicos e cirurgia representam, respectivamente, a terapia de escolha para prolactinomas e pseudoprolactinomas (73,82). Além disso, a correção do hipotireoidismo e a retirada da droga causadora da hiperprolactinemia possibilitarão a reversão do distúrbio hormonal (1,11,42), enquanto a macroprolactinemia habitualmente não requer tratamento (34).

Na diferenciação entre macroprolactinomas e pseudoprolactinomas, os níveis de PRL podem ser bastante úteis, uma vez que, nos primeiros, em geral, excedem 200ng/mL (12,65), e em pacientes com

pseudoprolactinomas usualmente são <150ng/ml (12). Excepcionalmente, no entanto, pacientes com pseudoprolactinomas podem ter níveis de PRL >500ng/ml (70,72). Níveis muito elevados de PRL podem também ser vistos ocasionalmente em casos de macroprolactinemia (34) e quando pacientes com insuficiência renal são medicados com fármacos que elevem a prolactinemia (71). Além disso, valores tão altos quanto 2.000ng/ml podem ser encontrados em pacientes com os raríssimos paragangliomas secretores de PRL localizados na região selar, conforme recentemente relatado (84).

Um outro fator que pode dificultar a distinção entre macroprolactinomas e pseudoprolactinomas é o chamado *efeito gancho*, que se caracteriza pela presença de níveis falsamente baixos de PRL quando se empregam imunoenaios contendo dois sítios - principalmente os imunorradiométricos (IRMA) - em pacientes com tumores volumosos e hiperprolactinemia muito acentuada (74-76). Nessa situação, uma nova dosagem da PRL após diluição do soro a 1:100 resultará em um aumento dramático no valor de seu nível sérico (12,74). O *efeito gancho* deve ser considerado em qualquer paciente com um macroadenoma e níveis séricos de PRL <200ng/mL.

Na interpretação dos exames de imagem da região selar, duas considerações se fazem mandatórias. A primeira está relacionada ao fato de que 10% da população adulta normal apresenta uma imagem compatível com um microadenoma hipofisário quando submetidos à ressonância magnética (RM) (65) ou tomografia computadorizada (67). Além disso, o hipotireoidismo primário de longa duração pode ocasionalmente levar à hiperplasia hipofisária, a qual pode ser evidenciada à RM como uma imagem pseudotumoral, inclusive com extensão supra-selar (68,69). Assim, os exames de imagem devem ser realizados após a exclusão de causas não hipofisárias-hipotalâmicas de hiperprolactinemia através de uma anamnese detalhada (por exemplo: uso de drogas lícitas ou ilícitas), exame físico minucioso (por exemplo: bócio, lesão de parede torácica) e exames laboratoriais (dosagem da creatinina sérica, provas de função hepática, cortisol, TSH e T₄ livre, β-hCG, relação LH/FSH, etc).

Em quem pesquisar a Macroprolactina?

Apesar de não haver ainda consenso sobre este tópico, concordamos com os autores que advogam a pesquisa de macroprolactina em todo paciente cujos níveis de PRL estejam em um valor igual ou superior ao dobro da faixa superior da normalidade (3,31).

Esta conduta baseia-se no fato de que macroprolactinemia é um fenômeno comum que pode grandemente interferir na abordagem terapêutica dos pacientes. Nesse aspecto, é importante lembrar que a maioria dos pacientes com macroprolactinemia não tem os sintomas clássicos da hiperprolactinemia e, portanto, não requerem tratamento (34,37). Adicionalmente, a demonstração da presença da macroprolactinemia pode ser útil na confirmação ou exclusão de casos rotulados como hiperprolactinemia idiopática, na distinção entre pacientes com microprolactinomas e aqueles com um incidentaloma hipofisário e hiperprolactinemia resultante de um excesso de macroprolactina, e em casos de aparente resistência tumoral aos agonistas dopaminérgicos (34,61,62). Como a forma monomérica da PRL responde mais efetivamente aos agonistas dopaminérgicos (34), a persistência da hiperprolactinemia a despeito de uma melhora clínica em pacientes com diagnóstico de prolactinoma pode ser conseqüente à concomitância de macroprolactinemia.

O desenvolvimento de ensaios específicos para a forma monomérica de PRL poderá vir a ser útil na exclusão dos casos de macroprolactinemia (3,34,37). Alternativas metodológicas, como bioensaios utilizando células transfectadas com o receptor de prolactina acoplado a gene reporter, ou ensaios concomitantes para prolactina e IgG ligado a prolactina, poderão ser as alternativas futuras (3).

REFERÊNCIAS

1. 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. p.3-20.
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. Vieira JGH. Macroprolactinemia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:45-50.
4. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin: a "new" cause of hyperprolactinemia. **Eur J Endocrinol** 1994;130:429-32.
5. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. **Endocr Rev** 1995;16:354-69.
6. Fraser IS, Lun ZG. Polymers of prolactin and their clinical significance. **Obstet Gynecol Surv** 1990;45:515-20.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. Whittaker PG, Wilcox T, Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big-big prolactin. **J Clin Endocrinol Metab** 1981;53:863-6.
11. Gadelha MR, Une K. Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, et al, eds. **Endocrinologia clínica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. p.23-32.
12. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. **Endocrinol Metab Clin** 2001;30:585-610.
13. Kelley SR, Kamal TJ, Molitch ME. Mechanism of verapamil calcium channel blockade-induced hyperprolactinemia. **Am J Physiol** 1996;270:E96-E100.
14. Lee PA, Kelly MR, Wallin JD. Increased prolactin levels during reserpine treatment of hypertensive patients. **JAMA** 1976;235:2316-27.
15. Steiner J, Cassar J, Mashiter K, et al. Effect of methyldopa on prolactin and growth hormone. **Br Med J** 1976;1:1186-8.
16. Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Spechler, Gochman P, Bedwell J, et al. Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. **J Child Adolesc Psychopharmacol** 1999;9:239-45.
17. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. **J Clin Psychopharmacol** 1999;19:57-61.
18. Hutchinson J, Murphy M, Harries R, et al. Galactorrhoea and hyperprolactinemia associated with protease inhibitors. **Lancet** 2000;356:1003-4.
19. Bevan JS, Burke CW, Esiri MM, Adams CBT. Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. **Am J Med** 1987;82:29-32.
20. Molitch ME. Prolactin. In: Melmed S, editor. **The pituitary**. Blackwell Science: Cambridge. 1995. p.136-87.
21. Honbo KS, Herle AJV, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. **Am J Med** 1978;64:782-7.
22. Notsu K, Ito Y, Furuya H, Ohguni S, Kato Y. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. **Endocr J** 1997;44:89-94.
23. Abram M, Brue T, Morange I, Girard N, Guibout M, Jaquet P. Pituitary tumor syndrome and hyperprolactinemia in peripheral hypothyroidism. **Ann Endocrinol (Paris)** 1992;53:215-23.
24. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. **Am J Med** 1985;79:271-6.
25. Molitch ME, Schwartz S, Mukherji B. Is prolactin secreted ectopically? **Am J Med** 1981;70:803-7.
26. Palmer PE, Bogojavlensky S, Bhan AK, et al. Prolactinoma in wall of ovarian dermoid cyst with hyperprolactinemia. **Obstet Gynecol** 1990;75:540-3.
27. 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.
28. 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.
29. Wortsman J, Carlson HE, Malarkey WB. Macroprolactinemia as the cause of elevated serum prolactin in men. **Am J Med** 1989;86:704-6.
30. 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.
31. Schlechte JA. The Macroprolactin Problem [Editorial]. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:5408-9.
32. Hauache OMG, Rocha AJ, Maia Jr ACM, Maciel RMB, Vieira JGH. Screening for macroprolactinaemia may prevent unnecessary pituitary imaging studies. **Clin Endocrinol** 2002;57:327-31.
33. Olukoga A, Kane J. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. **Clin Endocrinol** 1999;51:119-26.
34. 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;34:252-8.
35. 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.
36. Larrea F, Villanueva C, Cravioto MC, Escorza A, Real O. Further evidence that big-big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. **Fertil Steril** 1985;44:25-30.
37. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population-mass screening by paired assays of serum prolactin. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1986;25:549-54.
38. Andersen AN, Pedersen H, Djursing H, Andersen BN, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinemia, and spontaneous conception. **Fertil Steril** 1982;38:625-8.
39. Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R, Turtur A, Kvistborg A, Sand T, et al. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150-170kDa PRL). **Scand J Clin Lab Investig** 1995;55:139-47.
40. 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.

41. Mendelson JH, Mello NK, Teoh SK. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:1256-60.
42. Freitas MC, Lima LHC. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, et al, ed. **Endocrinologia clínica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. p.219-36.
43. Tolino A, Nicotra M, Romano L, Petrone A, Langella L. Subclinical hypothyroidism and hyperprolactinemia. **Acta Eur Fertil** 1991;22:275-7.
44. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1997;26:725-40.
45. Vance ML, Thorner M. Prolactinoma. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1987;16:731-54.
46. Peña KS. Evaluation and treatment of galactorrhea. **Am Fam Physician** 2001;63:1763-70.
47. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. **N Engl J Med** 1977;296:589-99.
48. 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.
49. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurabachi H. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. **Eur J Endocrinol** 1994;130:438-45.
50. 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.
51. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. **Am J Med** 1985;78:346-50.
52. Andino NA, Bidot C, Valdes M, Machado AJ. Chromatographic pattern of circulating prolactin in ovulatory hyperprolactinemia. **Fertil Steril** 1985;44:600-5.
53. Fraser IS, Lun ZG, Zhou JP, Herington AC, McCarron G, Caterson I, et al. Detailed assessment of big big prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:585-92.
54. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:586-90.
55. Carlson HE, Markoff E, Lee DW. On the nature of serum prolactin in two patients with macroprolactinemia. **Fertil Steril** 1992;58:78-87.
56. 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.
57. Rogol AD, Rosen SW. Prolactin of apparent large molecular size: the major immunoreactive prolactin component in plasma of a patient with a pituitary tumor. **J Clin Endocrinol Metab** 1974;38:714-7.
58. Larrea F, Escorza A, Granados J, Valencia X, Valero A, Cravioto MC, et al. Familial occurrence of big big prolactin as the predominant immunoreactive human prolactin species in blood. **Fertil Steril** 1987;47:956-63.
59. Malarkey WB, Jackson R, Wortsman J. Long-term assessment of patients with macroprolactinemia. **Fertil Steril** 1988;50:413-8.
60. 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.
61. Brue T, Rossi E, Caruso E, Morange I, Gunz G, Priou A, et al. Hyperprolactinemia with predominant high molecular weight immunoreactive prolactin variants: a study of 20 patients and review of literature. **Exp Clin Endocrinol (Life Sc Adv)** 1993;12:201-13.
62. Boguszewski CL. Microprolactinoma ou incidentaloma de hipófise com macroprolactinemia: um novo desafio diagnóstico em Neuroendocrinologia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46/1:S14.
63. Glezer A, d'Alva CB, Bronstein MD, Vieira JGH. Macroprolactinemia e incidentaloma hipofisário. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45:190-8.
64. 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.
65. Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999;28:45-79.
66. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1999;28:81-117.
67. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1997;26:725-40.
68. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. **Ann Intern Med** 1994;120:817-20.
69. Atchison JA, Lee PA, Albright AL. Reversible suprasellar pituitary mass secondary to hypothyroidism. **JAMA** 1989;262:3175-7.
70. Gadelha MR, Vaisman M, Niemeyer Filho P, Lima DF. Pseudotumor hipofisário secundário a hipotireoidismo primário. **Rev Bras Clin Terap** 1998;24:40-2.
71. Albuquerque FC, Hinton DR, Weiss MH. Excessively high prolactin level in a patient with a nonprolactin-secreting adenoma. **J Neurosurg** 1998;89:1043-6.
72. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. **Am J Kidney Dis** 1985;6:245-9.
73. Smith MV, Laws ER Jr. Magnetic resonance imaging measurements of pituitary stalk compression and deviation in patients with nonprolactin-secreting intrasellar and parasellar tumors: lack of correlation with serum prolactin levels. **Neurosurgery** 1994;34:834-9.
74. 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.

-
75. Frieze TW, Mong DP, Koops MK. "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. **Endocr Practice** 2002;8:296-303.
76. Musolino NRC, Cunha Neto MB, Bronstein MD. Macroprolactinoma masquerading as pseudoprolactinoma: The hook effect. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1995;39(Supl.1):46.
77. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: The pitfall of the "high-dose hook effect": Case report. **Neurosurgery** 1998;42:913-6.
78. Comtois R, Robert F, Hardy J. Immunoradiometric assays may miss high prolactin levels [letter]. **Ann Intern Med** 1993;119:173.
79. Petakov MS, Damjanovic SS, Nicole-Durovic MM, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays: the hook effect. **J Endocrinol Invest** 1998;21:184-8.
80. Rogol AD, Eastman RC, Manolio T, Rosen SW. Unusual heterogeneity of circulating prolactin in an acromegalic. **J Endocrinol Invest** 1981;4:221-7.
81. 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.
82. Bjoro T, Johansen E, Frey HH, Turtur A, Torjesen PA. Different responses in little and big big prolactin to metoclopramide in subjects with hyperprolactinemia due to 150-170kD (big big) prolactin. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1993;128:308-12.
83. Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. **Ann Intern Med** 1998;129:472-83.
84. Mandel M, Saad F, Andrade FG, Cunha-Neto MB, Zerbin MC, Tsnaclis AM, et al. Paraganglioma produtor de prolactina: Relato de dois casos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47/3(supl.1):S322.

Endereço para correspondência:

Lucio Vilar
Rua Clovis Silveira Barros, 84 / 1202
50050-270 Recife, PE
e.mail: lvilar@elogica.com.br