

Concentração aumentada de Prolactina em Paciente com Transtorno Bipolar

Matthew Schmidt¹, Alina Sofronescu², Baron Short¹, Ziad Nahas¹ and Yusheng Zhu^{2,*}

Afiliação dos Autores

Departments of ¹ Psychiatry and

² Pathology and Laboratory Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC.

* Endereço para correspondência do Autor: Department of Pathology and Laboratory Medicine, Medical University of South Carolina, 171 Ashley Ave., MSC 908, Suite 309, Charleston, SC 29425. Fax 843-792-0424; e-mail zhuyu@musc.edu.

CASO

Uma mulher de 58 anos de idade na fase depressiva do transtorno bipolar (BPD)³ tipo 1 foi incluída em um estudo clínico sobre a eficácia de uma nova forma de eletroconvulsoterapia (ECT) para sua depressão, pois a ECT não tem sido comumente utilizada para o tratamento de BPD ou depressão. BPD é qualquer um dos vários transtornos de humor caracterizado por episódios de depressão e mania alternados ou por episódios de depressão alternando com leve excitação não-psicótica. DBP tipo 1 é distinto do tipo 2 de acordo com a gravidade dos sintomas de humor aumentados (1). No início do estudo, a paciente relatou tristeza grave, falta de motivação, fadiga, mal-estar geral, sentimentos de culpa, e uma maior necessidade de sono, mas ela não tinha pensamentos suicidas ou homicidas. Ela não tinha história de galactorreia. Um exame físico revelou nada excepcional, exceto diminuição dos reflexos do tendão patelar e do tendão de Aquiles, e um pequeno nódulo no local de encerramento de uma histerectomia anterior. A tomografia axial computadorizada de crânio (TAC) foi realizada para avaliar a pressão intracraniana aumentada antes de prosseguir com a ECT; sem resultados incomuns foram anotadas. Exames de sangue iniciais mostraram uma concentração de sódio no soro de 135 mEq / L (135 mmol / L; intervalo de referência, 135-145 mmol / L), uma concentração elevada de triglicéridos [217 mg / dL (2,45 mmol / L); intervalo de referência, <150 mg / dL (<1,69 mmol / L)], e uma concentração de colesterol VLDL de 43 mg / dl [1,11 mmol / L; intervalo de referência, <30 mg / dl (<0,78 mmol / L)]. Os resultados de um rastreio de drogas na urina para anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepínicos, canabinóides, cocaína, opiáceos e fenciclidina foram negativos.

De acordo com o protocolo do estudo, uma amostra de sangue base foi tirada 5 min antes do tratamento, e aos 5, 15, 30, 45 min após a cessação das convulsões. Foram avaliadas as concentrações de sangue de Prolactina (PRL) durante o segundo e quarto tratamentos do estudo por meio de um ensaio em sanduíche imunoquimioluminométrico (Siemens ADVIA Centaur Sistema). Essas avaliações revelaram concentrações de PRL base inesperadas e substancialmente aumentadas (Tabela 1). Concentrações de PRL aumentaram após o tratamento ECT e ainda foram aumentadas 45 min após o eletrochoque. Apesar de um aumento nas concentrações de PRL após o início da convulsão ser esperado, o aumento da concentração de base não era, e uma investigação clínica foi realizada para determinar a causa da hiperprolactinemia assintomática nesta paciente.

Tabela 1. Concentrações de PRL antes e após o tratamento ECT (da linha de base até 45 min após o término da convulsão).a

Tratamento	PRL concentration, µg/L				
	Linha de Base	5 min após convulsão	15 min após convulsão	30 min após convulsão	45 min após convulsão
segundo	164.1	188.5	170.8	197.5	177.6
quarto	177.5	186.9	196.7	218	196.5

^a Intervalo de Referência, 1.8–20.3 µg/L (78–883 pmol/L) para uma mulher pós-menopausa. Para PRL, 1 µg/L = 43.48 pmol/L.

QUESTÕES A CONSIDERAR

1. Como a PRL é medida em Laboratórios Clínicos, e quais interferências analíticas podem levar a resultados falsamente elevados?
2. Quais as condições fisiológicas e patológicas caracterizadas pela hiperprolactinemia?
3. Medicações podem causar hiperprolactinemia?

DISCUSSÃO

PRL é um hormônio pituitário que causa aumento do seio durante a gravidez e produção de leite durante a lactação. O hipotálamo exerce uma influência predominantemente inibitória sobre a secreção de PRL através da dopamina. A dopamina se liga aos receptores D2, causando inibição da liberação da PRL por Lactotrofos. O rompimento da haste hipofisária pode levar a um aumento moderado na secreção de PRL. Fatores liberadores de PRL incluem o hormônio liberador de tireotrofina e peptídeo intestinal vasoativo.

PRL normal é um polipéptido de 199 resíduos de aminoácidos com um peso molecular de 23 kDa; ele é conhecido como monomérica ou "pequena" PRL. É o produto do gene de PRL e é o principal produto de secreção. Outra forma circulante de PRL tem um peso molecular entre 50 kDa e 60 kDa e é denominado PRL "grande". Big PRL acredita-se ser um complexo de PRL monomérica e uma proteína de ligação de 32-kDa que é idêntica ao domínio extracelular do receptor de PRL humana (2). A PRL pode também ser ligada a imunoglobulinas (mais comumente IgG) para formar macro-PRL ou de "big-big" PRL, que tem um peso molecular de 150-170 kDa (3).

Durante a gravidez, a hiperplasia dos lactotrofos estimulada por estrogênio leva a um progressivo aumento de PRL no soro e um aumento de 10 vezes até o nascimento. No pós-parto nas mulheres lactantes, as concentrações de PRL permanecem aumentadas até cerca de 6 semanas após o parto e gradualmente voltam ao normal. A mulher, no presente caso tinha sofrido uma histerectomia, para que as concentrações aumentadas de PRL não foram devido à gravidez.

Hiperprolactinemia também pode ser encontrada em pacientes com macro-PRL. Na maioria dos pacientes, a macro-PRL constitui <1% do PRL circulante. O soro de um paciente com hiperprolactinemia contendo principalmente macro-PRL é denominado "macroprolactinemia." É suspeito

Macroprolactinemia quando um paciente não tem sintomas clínicos hiperprolactinêmicos diretamente atribuíveis ao excesso de hormônio (embora alguns pacientes com macroprolactinemia apresentam sinais e sintomas de excesso de PRL). Em pacientes com hiperprolactinemia assintomática, a diretriz de prática clínica da Sociedade de Endocrinologia sugere avaliação de macro-PRL como um passo inicial (4). Além disso, muitos ensaios comerciais não separam facilmente macro-PRL de PRL monomérica (4). Vários métodos, incluindo cromatografia de filtração em gel, ultrafiltração, precipitação com polietilenoglicol, proteína A, proteína G, ou de ligação de anticorpo IgG anti-humano pode ser utilizado para reconhecer big-big PRL (5). Para descartar macroprolactinemia, uma das amostras de soro do paciente foi tratada com precipitação de polietilenoglicol (6). As concentrações de PRL em amostras não tratadas e tratadas foram 215 ug / L (9350 pmol / L) e 200 ug / L (8696 pmol / L), respectivamente; portanto, nenhuma quantidade notável de macro-PRL foi detectada.

Além de macro-PRL, as concentrações de PRL podem ser falsamente aumentadas na presença de anticorpos heterófilos ou anticorpos anti-rato humanos (7) através da ponte do anticorpo de captura e o anticorpo marcador usado no ensaio. Foi utilizado um anticorpo reagente de bloqueio heterofílico (Scantibodies Laboratory) para tratar da amostra. Não houve diferença notável entre as amostras tratadas e não tratadas em concentrações de PRL [175.2 ug / L (7617 pmol / L) antes do tratamento vs 196,8 ug / L (8556 pmol / L) após o tratamento], excluindo assim a interferência anticorpo heterofílico.

A condição patológica mais comum causando hiperprolactinemia é um tumor da hipófise secretor de PRL. Em geral, a concentração sérica de PRL é paralela ao tamanho do tumor, de modo que macroadenoma pituitário secretor de PRL está tipicamente associado com concentrações > 250 mg / L (> 10 870 pmol / l). Em muitos casos, as concentrações superior a 1000 ug / L (43 480 pmol / l). Em pacientes com adenomas hipofisários não funcionantes grandes, as concentrações de PRL são geralmente <250 ug / L (<10 870 pmol / l). A hiperprolactinemia também é vista em pacientes com insuficiência renal, hipotireoidismo primário, síndrome do ovário policístico, cirrose e trauma de tórax. Em alguns indivíduos, nenhuma causa da hiperprolactinemia pode ser identificada. Quando outras causas de hiperprolactinemia forem

descartadas, o diagnóstico final dos tumores hipofisários PRL-secretores pode ser confirmado por ressonância magnética com gadolínio (8). No presente caso, uma tomografia computadorizada de crânio foi realizada, e nenhuma anormalidade foi revelada. Não realizamos uma ressonância magnética, porque não tínhamos excluído outras possibilidades, e o paciente não tinha nenhuma indicação clínica de prolactinoma, como irregularidade menstrual, amenorreia, ou galactorreia. Digno de nota é que os homens e as mulheres na pós-menopausa com hiperprolactinemia podem ser assintomáticos, porque não experimentar o sinal sutil de um período menstrual irregular.

Depois que tínhamos excluído que o aumento da concentração de PRL foi devido à gravidez e interferências analíticas, buscou-se verificar se a hiperprolactinemia foi devido aos medicamentos. Neurolépticos / antipsicóticos comumente causam hiperprolactinemia (4). O mecanismo de hiperprolactinemia neuroléptica- ou induzida por antipsicóticos são os efeitos antagonistas da dopamina destes medicamentos (4). Qualquer interrupção em vias dopaminérgicas ou sítios de ligação do receptor D2 pode aumentar a concentração de PRL. De alta potência antipsicóticos típicos, tais como fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos estão associados com hiperprolactinemia, ao passo que os antipsicóticos atípicos, tais como molindona, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol tem pouco ou nenhum efeito. No entanto, a risperidona, a qual é classificada como uma alta potência antipsicótica atípica, tem sido mostrada para aumentar marcadamente a concentração sérica de PRL (9). Dos pacientes que tomam fenotiazinas ou butirofenonas, 40% -90% têm hiperprolactinemia, enquanto que 50% a 100% dos pacientes em risperidona têm significativamente aumentadas as concentrações de PRL (10). Outras drogas, tais como verapamil, também podem causar hiperprolactinemia pelo bloqueio da dopamina do hipotálamo (9), enquanto que opiáceos e cocaína aumentam PRL através do receptor μ (4). Revisamos os medicamentos do paciente e descobrimos que ela estava tomando 5,5 mg de risperidona por dia, 3 mg lorazepam por dia, omeprazol, suplementos dietéticos de Condroitina (glucosamina), zinco, biotina, ácido fólico, bisoprolol e aldactone. Entre estes medicamentos, a risperidona foi a causa mais provável da hiperprolactinemia (4). Para determinar se o

aumento da concentração de PRL na presente paciente foi induzido por risperidona, diminuiu-se lentamente a dose de risperidona após discussão com o médico assistente. A concentração de PRL atingida foi de 4 ug / L (174 pmol / L) 1 semana após a risperidona ser interrompida e substituída por quetiapina, uma medicação menos antidopaminérgica. Este resultado sugere que a risperidona causou a hiperprolactinemia neste paciente.

PONTOS PARA RELEMBRAR

- PRL é comumente medida com imunoenaios tipo sanduíche que utilizam quimioluminescência ou eletro quimioluminescência. Similar tá qualquer imunoenensaio sanduíche. Anticorpos heterofílicos podem ser ponte para o anticorpo capturado e o anticorpo marcado produzir PRL falsamente elevada. A interferência pode ser identificada com reagentes bloqueadores de anticorpos heterofílicos. Além disso, pacientes com macro-PRL, um complexo da PRL e anticorpo, podem ter altamente elevados valores de concentração de PRL. Macro-PRL pode ser identificada com gel filtração, cromatografia, ultrafiltração, proteína A ligante, proteína G ligante, anticorpo IgG anti-humano de ligação, e precipitação com polietilenoglicol.
- PRL aumenta muito durante a gravidez e lactação. Patologicamente, hiperprolactinemia é frequentemente encontrada em pacientes com macroadenomas hipofisários secretores de PRL, que são tipicamente associados com concentrações > 250 mg / L (> 10 870 pmol / L); em muitos casos, as concentrações superior a 1000 ug / L (43 480 pmol / l). Em pacientes com adenomas hipofisários não funcionantes, as concentrações de PRL são geralmente <250 ug / L (<10 870 pmol / l). A hiperprolactinemia é visto também na insuficiência renal, hipotireoidismo primário, síndrome do ovário policístico, cirrose e pacientes com trauma de tórax. Em alguns indivíduos, nenhuma causa de hiperprolactinemia pode ser identificada.
- Os medicamentos mais comuns que causam hiperprolactinemia são os agentes antipsicóticos. Outras medicações que causam hiperprolactinemia incluem antidepressivos, agentes anti-hipertensivos, e medicamentos que aumentam a motilidade do intestino. Os

opiáceos, cocaína e estrógeno também podem aumentar as concentrações de PRL sangue. O mecanismo das drogas neurolépticas e antipsicóticas induzirem hiperprolactinemia é o efeito antagonista da dopamina desses medicamentos. Hiperprolactinemia induzida por drogas pode ser identificada parando temporariamente a medicação ou por comutação temporariamente para outra medicação na mesma classe que não cause hiperprolactinemia para ver se as concentrações de PRL voltam ao normal.

Notas de |Rodapé

³ Abreviaturas não padronizadas:

BPD,
Transtorno bipolar;
ECT,
terapia eletroconvulsiva;
CAT,
tomografia computadorizada axial;
PRL,
prolactina.

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: Após o envio do manuscrito, todos os autores preencheram o formulário de divulgação autor. Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse:

Emprego ou Liderança: Nenhum declarado.

Consultor ou Consultivo Função: Z. Nahas, Neuronetics, Cyberonics, Avanir Pharmaceutical, Aventis Farmacêutica, e Neuropace.

Da propriedade: Nenhum declarado.

Honorários: Nenhum declarado.

Financiamento de Pesquisa: Z. Nahas, Mecta Inc.

Prova Pericial: Nenhum declarado.

Patentes: Nenhum declarado.

Recebido para publicação 30 de setembro de 2011.

Aceito para publicação em 23 de fevereiro de 2012.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Referências

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. p 169–72.
2. Kline JB, Clevenger CV. *Identification and characterization of the prolactin-binding protein in human serum and milk.* *J Biol Chem* 2001;276:24760–6.

3. Quinn AM, Rubinas TC, Garbincius CJ, Holmes EW. *Determination of ultrafilterable prolactin: elimination of macroprolactin interference with a monomeric prolactin-selective sample pretreatment.* *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1807–12.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline.* *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273–88.
5. Kavanagh L, McKenna TJ, Fahie-Wilson MN, Gibney J, Smith TP. *Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin.* *Clin Chem* 2006;52:1366–72.
6. 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.
7. Sapin R, Simon C. *False hyperprolactinemia corrected by the use of heterophilic antibody-blocking agent.* *Clin Chem* 2001;47:2184–5.
8. Chahal J, Schlechte J. *Hyperprolactinoma. Pituitary* 2008;11:141–6.
9. Molitch ME. *Medication-induced hyperprolactinemia.* *Mayo Clin Proc* 2005;80:1050–7.
10. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. *Risperidone-associated hyperprolactinemia.* *Endocr Pract* 2000;6:425–9.

Comentários

Michael S. Irwig*

Afiliação dos Autores

Division of Endocrinology at the Medical Faculty Associates/George Washington University, Washington, DC.

* Endereço para correspondência do autor: George Washington University, Division of Endocrinology, 2150 Pennsylvania Ave. NW, Washington, DC 20037. Fax 202-741-2490; e-mail mirwig@mfa.gwu.edu.

Quando os médicos encontram hiperprolactinemia, muitas vezes estão preocupados com a possibilidade de um tumor na hipófise e sentem a necessidade de governá-lo dentro ou fora com imagens de ressonância magnética. Como se vê, os resultados de imagem são geralmente negativos, porque os tumores hipofisários representam apenas uma pequena fração desses casos. Uma das causas mais comuns de hiperprolactinemia é medicamentos que possuem efeitos antagonistas sobre dopamina. Estes medicamentos incluem vários antipsicóticos, tais como os descritos neste artigo, bem como a metoclopramida, domperidona, cisaprida, α -metildopa, reserpina, verapamil, estrogênios, ramelteon, opiáceos e cocaína.

Neste caso, os autores recalcularam corretamente a concentração de prolactina após a interrupção do agressor provavelmente a medicação -risperidona. A interrupção de um medicamento é uma forma relativamente simples de fazer o diagnóstico, pois as concentrações de prolactina muitas vezes normalizam no prazo de 3 dias de interrupção da medicação. Para os pacientes em uso de antipsicóticos, uma discussão com o psiquiatra é recomendada, pois os pacientes e os médicos são relutantes em parar esta classe de medicamentos. A risperidona é interessante, porque ela é um dos poucos medicamentos que podem causar a concentração de prolactina chegar a 200 ug / L (8700 pmol / L), uma concentração que está frequentemente associada a tumores pituitários. No entanto, a maioria dos pacientes com hiperprolactinemia induzida por medicamentos têm concentrações de prolactina entre 25 ug / L (1090 pmol / L) e 100 ug / L (4350 pmol / l). Os pacientes que estavam em uso de risperidona durante 8 semanas em um ensaio controlado randomizado tinha uma concentração de prolactina média de 44,8 mg / L (1950 pmol / L), a qual é substancialmente maior do que o limite superior do intervalo de referência (1).

A gestão da hiperprolactinemia induzida pela medicação muitas vezes envolve a mudança da medicação. Quando isso não for possível, o tratamento com qualquer um agonista da dopamina ou reposição hormonal deve ser considerado para homens e mulheres na pré-menopausa com hipogonadismo, que podem apresentar menstruação irregular em mulheres e baixa libido e disfunção erétil em homens. Ambos os sexos também podem desenvolver a osteoporose e galactorreia. Os pacientes assintomáticos não requerem tratamento.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 05 de abril de 2012.

Aceito para publicação em 12 de abril de 2012.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Referências

1. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. *A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. Arch Gen Psychiatry. 2012;69:515–28.*

Comentários

Ronald J. Whitley*

Afiliação dos Autores

Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of Kentucky, Lexington, KY.

* Endereço para correspondência do Autor:

University of Kentucky, Department of Pathology & Laboratory Medicine, 800 Rose St., HA-616, Lexington, KY 40536. Fax 859-257-8932; e-mail rjwhit00@email.uky.edu.

Todos os imunoenaios têm limitações, e os métodos modernos de prolactina não são exceção. Macroprolactina é particularmente problemática porque reage de forma cruzada com prolactina monomérica biologicamente ativa em todos os imunoenaios. Para evitar erros de diagnóstico, má gestão de hiperprolactinemia, os laboratórios devem fornecer uma estimativa da proteína monomérica. Precipitação com polietilenoglicol é uma técnica prática na maioria dos sistemas de ensaio para a remoção de macroprolactina, mas os laboratórios clínicos têm sido lentos para implementar essa abordagem.

Outra fonte de resultados falso -positivos de prolactina é a interferência de anticorpos heterófilos. A menos que um imunoenasão de prolactina foi confirmado para ser livre desta interferência, um anticorpo heterófilo é suspeito se os resultados dos testes são incompatíveis com o quadro clínico. Os laboratórios devem executar novamente amostras questionáveis com um imunoenasão diferente, diluição em série e / ou reagentes de bloqueio.

Medições da prolactina, também são suscetíveis ao efeito gancho de alta dose. Em alguns imunoenaios, quantidades excessivas de prolactina podem exceder a capacidade de ligação dos anticorpos de captura e de sinal, levando à

subestimação grave da concentração de prolactina. Esta possibilidade é particularmente relevante quando os resultados de ressonância magnética sugerem um macroadenoma hipofisário; Ainda, a prolactina é apenas modestamente aumentada em 30-100 ug / L (1300-4350 pmol / l) gama. Para ajudar os médicos a evitar erros de diagnóstico / falta de tratamento, é comum a prática de recalcular prolactina em diluições de 1 parte em 10 (ou seja, 9 partes de diluente) e uma parte em 100. Se um efeito gancho está presente, a concentração da amostra diluída será acentuadamente maior do que a amostra não diluída. Ensaio comerciais são validados para efeitos gancho antes do lançamento no mercado, e alguns ensaios não demonstrar estes efeitos, excepto em concentrações muito elevadas de prolactina [por exemplo, > 12 000 ug / L (> 522 000 pmol / L)].

Deve ser lembrado que a prolactina medida depende da coleta da amostra adequada, porque a secreção é episódica, aumenta durante o sono, e picos nas primeiras horas da manhã. O estresse emocional, exercício extenuante, refeições de alta

proteína, e certos medicamentos também estimulam a secreção de prolactina. Não se deve supor, no entanto, que um aumento do valor de prolactina é necessariamente devido à medicação. Se a droga ofensiva não pode ser interrompida ou trocada, a imagem é realizada para excluir uma lesão pituitária estrutural.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 08 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 11 de julho de 2012.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica