

## HIPERPROLACTINEMIA

### Uma revisão sobre aspectos de sua avaliação

A hiperprolactinemia tem múltiplas causas e é a desordem mais comum do eixo hipotálamo-hipófise. Os prolactinomas são a causa mais comum de hiperprolactinemia crônica uma vez que gravidez, hipotireoidismo primário e drogas que aumentam a prolactina sérica tenham sido descartados. São a causa mais frequente de adenomas hipofisários (40% dos casos) e representam uma importante causa de hipogonadismo e infertilidade.

**Tabela 1.** Causas de hiperprolactinemia

Fisiológicas
Gravidez, lactação, estresse, coito, exercício
Patológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>Doenças sistêmicas – hipotireoidismo primário, insuficiência adrenal, cirrose, pseudocirose, epilepsia (convulsões)</li> <li>Doenças hipotalâmicas – tumores (craniofaringiomas, disgerminomas, meningiomas) doenças infiltrativas (histiocitose, sarcoidose); metástases; radiação craniana; cisto de Rathke; etc.</li> <li>Doenças hipofisárias – prolactinomas; acromegalia; tiotropinomas; doença de Cushing; doenças infiltrativas; metástase; hipofisite linfocítica; síndrome da sela vazia.</li> <li>Doenças da haste – haste; secção; injúria traumática craniana</li> <li>Neurogênica – lesões de parede torácica (cirurgia de mama, toracotomia, anéis de mamilos, herpes zoster, etc.); lesão de cordão espinhal (ependimoma cervical, tabes dorsalis, tumores extrínsecos, etc.); estimulação mamária, etc.</li> <li>Idiopática</li> <li>Produção ectópica de prolactina – carcinoma de células renais; teratomas ovarianos; gonadoblastoma; linfoma não Hodgkin, carcinoma cervical uterino; adenocarcinoma colorretal; etc.</li> </ul>

#### Macroprolactinemia

##### Induzida por drogas

A maioria dos sintomas relacionados à hiperprolactinemia são os observados no hipogonadismo hipogonadotrópico e galactorreia. A prolactina (PRL) elevada diminui a secreção pulsátil das gonadotrofinas por inibição da liberação hipotalâmica de GnRH. Em adição, pode haver efeito direto da hiperprolactinemia nos testículos e ovários. Pode causar irregularidade menstrual e amenorreia nas mulheres e perda mineral óssea em ambos os sexos. Também causa redução da libido independentemente dos níveis de testosterona. Em pacientes com macroprolactinomas pode haver efeito de massa, como dor de cabeça, alterações visuais e outros. Algumas mulheres apresentam galactorreia em presença de ciclos menstruais regulares e concentrações normais de PRL, esta condição chamada galactorreia idiopática pode estar presente em até 40-50% de todas as mulheres com galactorreia não puerperal. Em contraste, o achado de galactorreia no homem é altamente sugestivo de prolactinoma.

#### Isoformas da PRL

A PRL é heterogênea em termos de formas circulantes. A forma predominante nos indivíduos saudáveis e em pacientes com prolactinomas é a forma monomérica (23 kDa), enquanto a dimérica ou big-PRL (46-60 kDa) e a big-big PRL ou macroprolactina (150 – 170 kDa) correspondem a menos de 20% da PRL total. Quando o

soro de um paciente contém predominantemente macroprolactina, esta condição é conhecida como macroprolactinemia. Em até 90% dos casos a macroprolactina é composta de um complexo formado por IgG e PRL monomérica.

#### Avaliação diagnóstica

Para identificação da etiologia da hiperprolactinemia, são parâmetros importantes: história clínica, exame físico, achados clínicos e laboratoriais e estudo de imagem da hipófise e sela túrcica. A determinação de PRL, TSH, T4 livre, creatinina são regra para excluir causas de hiperprolactinemia secundária. O Beta-HCG é mandatório em toda mulher na fase fértil com amenorreia. A triagem para macroprolactina deve ser considerada, particularmente nos casos assintomáticos. Acromegalia deve ser investigada pela mensuração do IGF-1 em todos os pacientes com macroadenoma.

Como a PRL é secretada de maneira pulsátil e o estresse da venopunção pode provocar aumento da PRL, sugere-se que níveis elevados sejam confirmados, pelo menos uma vez, a menos que a PRL esteja claramente elevada.

Exercício vigoroso e estimulação mamilar devem ser evitados pelo menos 30 minutos antes da dosagem de PRL.

A magnitude da elevação da PRL pode ser útil na determinação da etiologia da hiperprolactinemia. Por exemplo, valores > 250 ng/mL são altamente sugestivos de prolactinoma, embora possa ser visto em outras condições. Em contraste, a maioria dos pacientes com disfunção de haste (pseudoprolactinomas), hiperprolactinemia induzida por drogas ou doenças sistêmicas apresentam-se com PRL < 100 ng/mL. Entretanto, exceções a estes níveis não são raras. Em pacientes com prolactinomas, usualmente, os níveis de PRL são paralelos com o tamanho do tumor: microprolactinomas (< 10 mm) geralmente tem PRL entre 100-200 ng/mL e ocasionalmente atingem 500 ng/mL ou mais. Os macroprolactinomas (≥ 10 mm) estão tipicamente associados a concentrações de PRL superiores a 250 ng/mL. Na vasta maioria dos prolactinomas gigantes (≥ 4 cm) a PRL poderá ser > 1000 ng/mL. Por outro lado, níveis de PRL artificialmente baixos são tipicamente associados com o chamado “efeito gancho”, que deve ser considerado em casos de grandes macroadenomas associados a PRL normal ou moderadamente elevadas (< 200 ng/mL).

Em pacientes com pseudoprolactinomas, cuja principal etiologia é um adenoma não funcionante da hipófise (AHNF), a hiperprolactinemia resulta da compressão da haste hipofisária. Esta “hiperprolactinemia por desconexão” acredita-se resultar da falta de efeito inibitório da dopamina na secreção da PRL. AHNF representam o principal diagnóstico diferencial dos macroprolactinomas. O termo pseudoprolactinomas também inclui outras condições como cisto da bolsa de Rathke, sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans e metástases. Na maioria dos casos, a PRL está modestamente elevada (< 100 ng/mL). Valores > 250 ng/mL são raros.

A causa mais comum de hiperprolactinemia não fisiológica é o uso de drogas que agem por diferentes mecanismos: aumento da trans-

crição do gene da PRL (estrógenos), antagonismo do receptor da dopamina (risperidona, haloperidol, metoclopramida, domperidona, supirida, etc.), depleção da dopamina (reserpina, metildopa), inibição da produção hipotalâmica de dopamina (verapamil, heroína, morfina, etc), inibição da recaptação de dopamina (antidepressivos tricíclicos, cocaína, anfetamina, inibidores da monoaminoxidase), inibidores da recaptação de serotonina (opioides, fluoxetina, sibutramina), etc.

**Tabela 2.** Hiperprolactinemia induzida por drogas

#### Antipsicóticos

- Típicos – fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos
- Atípicos – risperidona, molindona, amilsupirida, quetiapina, olanzapina

#### Antidepressivos

- Tricíclicos – amitriptilina, desipramina, clomipramina
- Inibidores da MAO – pargilina, clorgilina
- SSRIs – fluoxetina, citalopram, paroxetina

#### Anti-hipertensivos

- Verapamil, a-metildopa, reserpina, labetalol

#### Anticonvulsivantes

- Fenitoína

#### Agentes procinéticos

- Metoclopramida, domperidona, bromoprida

#### Outros

Estrógenos, anestésicos, cimetidina, ranitidina, opiáceos, metadona, morfina, apomorfina, heroína, marijuana, álcool, sibutramina, etc.

No *Brazilian Multicenter Study on Hyperprolactinemia* (BMSH), antidepressivos e neurolépticos (em monoterapia ou combinação) foram os culpados na grande maioria dos casos (82,2%).

Embora a hiperprolactinemia induzida por drogas seja usualmente associada a concentrações < 100 ng/mL, estas são amplamente variáveis e podem sobrepor com níveis encontrados em pacientes com prolactinomas.

#### Como o efeito gancho em ensaios de PRL afetam a prática?

Ensaio imunométrico usualmente são realizados através de anticorpo de captura, imobilizado em fase sólida, e um segundo anticorpo marcado com um gerador de sinal (fluorescente ou quimioluminescente). Estes dois anticorpos ligam-se a diferentes epítomos da PRL para quantificá-la, formando um “sanduíche”. A proporção antígeno-anticorpo influencia esta interação e pode comprometer a formação dos imunocomplexos. Concentrações extremamente altas de PRL podem saturar os dois anticorpos, de captura e marcado, quando apenas algumas moléculas de PRL formarão o complexo sanduíche para serem quantificadas. Nesta situação, a maior parte das moléculas estarão ligadas a um anticorpo e não será mensurada. Desta forma, concentrações falsamente baixas são reportadas. Este artefato é chamado efeito gancho de alta dose e também é conhecido como fenômeno prozona. Mais frequentemente, são reportados resultados levemente acima do range de referência do método. O efeito gancho difere entre os ensaios usados na prática clínica. A diluição da amostra 1:100 é o teste de escolha para desmascarar este efeito. Clínicos devem ter em mente que os laboratórios não diluem todas as amostras na rotina. Assim, médico deve fazer a solicitação da diluição nos casos suspeitos de concentrações muito altas de PRL, como em macroadenomas > 3 cm e PRL inicial < 200 ng/mL. Com os ensaios mais novos, concentrações extremamente altas são necessárias para ocorrer o efeito gancho.

#### Pesquisa de macroprolactina

A macroprolactinemia é a condição em a PRL circulante é constituída predominantemente por macroprolactina. Na maioria dos estudos com macroprolactinemia, os indivíduos são pauci- ou assintomáticos sugerindo que a macroprolactina tem baixa atividade biológica. Entretanto, há indivíduos em que, a despeito da macroprolactina aumentada, também estão presentes altos níveis de PRL monomérica, configurando hiperprolactinemia verdadeira, com sinais clínicos e necessidade de investigação etiológica e conduta adequada. Além da concomitância de macroprolactina com hiperprolactinemia monomérica, pode haver associação da macroprolactina com outras condições como ovários policísticos, galactorreia idiopática e disfunção erétil psicogênica.

Dosagem da PRL antes e após precipitação com polietilenoglicol (PEG) é o método mais usado para rastrear macroprolactina. Teoricamente, a macroprolactina é precipitada com PEG e apenas a PRL monomérica será recuperada no sobrenadante. Recuperação < 40% é indicativo de predominância de macroprolactina, enquanto recuperação > 60% diagnóstica hiperprolactinemia monomérica. A precipitação com PEG é capaz de esclarecer o diagnóstico em até 80% dos casos. O teste padrão ouro, porém, é a separação das isoformas por gel de filtração, útil quando o PEG é inconclusivo.

É notório que ensaios distintos podem reconhecer a macroprolactina diferentemente. Tem sido demonstrado que alguns ensaios mostram menor reatividade cruzada com macroprolactina, entretanto o número de amostras definidas como macroprolactina permanece significativo.

Todos os indivíduos com hiperprolactinemia devem ser investigados para macroprolactinemia?

A resposta depende do contexto clínico individual:

Cenário 1: Há manifestação clínica, como galactorreia, hipogonadismo e infertilidade. Se o teste laboratorial confirma a suspeita clínica com hiperprolactinemia, o rastreamento para macroprolactina não está indicado e está recomendado proceder a investigação clínica de causas fisiológicas, farmacológicas ou patológicas da hiperprolactinemia.

Cenário 2: Hiperprolactinemia em indivíduo assintomático, então a triagem para macroprolactina está indicada. Se a macroprolactina é positiva e a concentração de PRL monomérica é normal, não há necessidade de futura investigação ou tratamento, devido à natureza benigna da condição.

Se o screening com PEG é inconclusivo, pode-se realizar o gel de filtração, mas se este for indisponível, guiar o seguimento pelo contexto clínico.

Na maioria dos portadores de macroprolactinemia, os níveis de PRL são < 100 ng/mL, mas podem ser altamente variáveis. Na maioria dos estudos, PRL é menor em macroprolactinêmicos que naqueles com hiperprolactinemia verdadeira, mas há superposição entre os grupos. Alterações na ressonância magnética (macroadenomas e predominantemente microadenomas ou sela vazia) podem ser encontrados em 20-25% dos indivíduos macroprolactinêmicos.

#### Assessoria Científica – Lab Rede

**Referência:** Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araújo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in management of Hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018 Mar-Apr;62(2):236-263