

## Cambios en las proporciones de macroprolactina durante el seguimiento de pacientes macroprolactinémicos\*

J. Rodríguez Espinosa<sup>1</sup>, C. Vanrell<sup>2</sup>, E. Zapico<sup>1</sup>, S. Martínez<sup>1</sup>, M. Murugo<sup>1</sup>, F. González Sastre<sup>1</sup>

### Resumen

Aunque en la actualidad hay abundante bibliografía sobre la frecuencia e implicaciones clínicas de la macroprolactinemia en pacientes con hiperprolactinemia, la información disponible sobre posibles cambios a largo plazo en la proporción de macroprolactina (maPRL) en el suero de estos pacientes es muy escasa.

Con el objeto de determinar posibles cambios en la proporción de maPRL detectada en el suero de pacientes hiperprolactinémicos, se estudiaron 25 pacientes de 19 a 55 años de edad (media de 33 años; 22 mujeres) con macroprolactinemia asistidos entre abril de 1998 y diciembre de 2003. La presencia de maPRL en el suero se confirmó inicialmente por cromatografía de filtración en gel, y sus proporciones en el suero se determinaron usando el método de precipitación con polietilenglicol. El periodo de seguimiento fue de 15 a 60 meses (media de 40 meses), y el número medio de controles efectuado por paciente fue de 5 (entre 3 y 15). La concentración de prolactina se midió por inmunoanálisis enzimoquimioluminométrico (Immulite<sup>®</sup>, 2000, DPC); valores de prolactina superiores a 424 mUI/L se consideraron indicativos de hiperprolactinemia.

En todos los sueros, las recuperaciones de prolactina fueron inferiores al 70% (10–69%), y la variabilidad de las proporciones de maPRL entre especímenes de los mismos pacientes se situaron entre el 1,1 y el 23% (de 1,1% al 18% en 24 de los 25 pacientes). En ninguno de los pacientes se observó la desaparición de la maPRL, y los cambios detectados no implicaron modificaciones en la clasificación de los mismos. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos no influyó significativamente en las proporciones de maPRL. Estos resultados indican que la proporción de maPRL observada en el suero de pacientes con macroprolactinemia, tratados o no con agonistas dopaminérgicos, es estable a largo plazo.

**Palabras clave:** macroprolactina, prolactina, polietilenglicol, agonistas dopaminérgicos

### Summary. Changes in macroprolactin proportions during the follow-up of macroprolactinemic patients

Although, in the present day, abundant bibliography exists about the frequency and clinical implications of macroprolactinemia in hyperprolactinemic patients, there is very little information available on possible long-term changes in macroprolactin (maPRL) proportion in serum from these patients.

To determine possible changes in maPRL proportion detected in serum from hyperprolactinemic patients, 25 individuals were studied (22 women; average age 33 years; 19 to 55 years) with macroprolactinemia found from April 1998 to December 2003. Presence of maPRL in serum was initially confirmed by gel filtration chromatography, and its proportions in serum were determined using precipitation with polyethylene glycol. Follow-up was done for 15 to 60 months (mean, 40 months), and the number of control tests performed per patient was between 3 and 15 (mean, 5). Prolactin concentration was determined by an immunochemiluminometric assay (Immulite<sup>®</sup>2000, DPC); values greater than 424 mIU/L were considered to indicate hyperprolactinemia.

PRL recoveries were lower than 70% in all patients and tests performed (10% to 69%), and intra-individual variation of maPRL proportions ranged from 1,1%-23% (from 1,1% to 18% in 24 out of the 25 patients). No changes in PRL recoveries that could indicate significant increase, decrease or disappearance of maPRL were observed in any of the patients; thus no changes in patient classification were seen in any case. Treatment with dopaminergic agonists had no significant effect on maPRL proportions. These results suggest that maPRL proportion found in serum from macroprolactinemic patients—treated or not with or without dopaminergic agonists—is stable in the long term.

**Key words:** macroprolactin, prolactin, dopaminergic agonists, polyethylene glycol.

### INTRODUCCIÓN

Estudios recientes sobre la macroprolactina (maPRL), variedad molecular de prolactina (PRL) de elevada masa molecular (150-170 kD), indican que se trata de un complejo antígeno-anticuerpo formado por la PRL y una inmunoglobulina de la clase IgG (1, 2). Esta especie molecular suele reaccionar en la mayoría de inmunoanálisis de PRL y producir concentraciones

elevadas de la hormona (macroprolactinemia), posiblemente debido a su larga semivida en plasma (3).

La mayoría de los individuos hiperprolactinémicos a expensas de maPRL no presentan los síntomas clínicos característicos del exceso de PRL (4-6), lo cual ha sido atribuido tanto a una baja bioactividad (4) como a una menor biodisponibilidad (7) de esta forma molecular.

La prevalencia estimada de macroprolactinemia en pacientes hiperprolactinémicos varía entre un 9 y un 26%, según los estudios (3, 8-10), y datos recientes sugieren que representa una anomalía cuya identificación sería de gran importancia para evitar exploraciones y tratamientos innecesarios (8). La reciente descripción de la aplicabilidad de la técnica de precipitación de inmunoglobulinas con polietilenglicol 6000 (PEG)

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica y <sup>2</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

\*Este trabajo corresponde a una comunicación científica presentada y premiada en el 15<sup>o</sup> IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine y el XXII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, celebrados en Barcelona del 1 al 5 de junio de 2003.

a la detección de maPRL ofrece la oportunidad de realizar estudios sobre aspectos clínicos y bioquímicos todavía poco conocidos de la macroprolactinemia (8, 10). Aunque en la actualidad hay abundante bibliografía sobre la frecuencia e implicaciones clínicas de la macroprolactinemia, la información disponible sobre la estabilidad de las concentraciones de maPRL en el suero durante el seguimiento a largo plazo en pacientes portadores de la anomalía es muy escasa e indirecta (11). En el presente trabajo se estudian los cambios experimentados por las proporciones de maPRL presentes en el suero de pacientes macroprolactinémicos seguidos durante un periodo de 15 a 60 meses, con el objeto de definir su estabilidad biológica y determinar su interés clínico como factor a considerar en la evolución y respuesta terapéutica de la anomalía.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se estudiaron 25 pacientes (22 mujeres) de 19 a 55 años de edad (media de 33 años) seleccionados entre todos los hiperprolactinémicos portadores de maPRL asistidos consecutivamente en nuestro hospital entre el 4 de abril de 1998 y el 31 de diciembre de 2003. El único criterio de selección fue el disponer de un mínimo de 3 mediciones de PRL por paciente, realizadas en series diferentes durante un periodo de seguimiento mínimo de 15 meses.

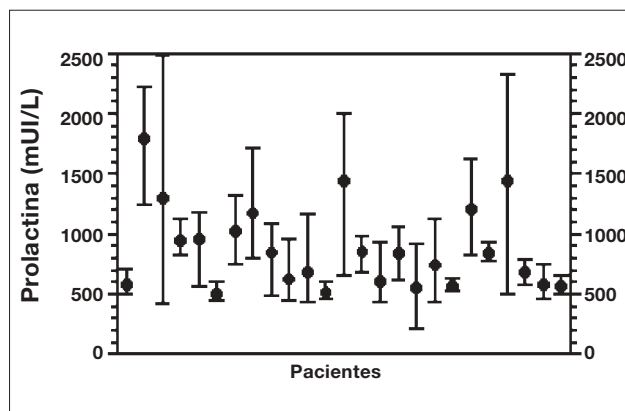
### Métodos

El método usado para la medida de la concentración de PRL fue un ensayo inmunoluminométrico automatizado (Immulite® 2000, Diagnostic Products Corp., Los Ángeles, CA, EEUU) calibrado frente al tercer estándar internacional 85/500, con límite de detección de 3,4 mUI/L y coeficientes de variación intraseriales entre el 2,2% y el 3,6% e interseriales entre el 5,1% y el 8,8% para concentraciones situadas entre 270 y 970 mUI/L, respectivamente. El intervalo de trabajo del método es de 3,4 a 3180 mUI/L. El inmunoanálisis de PRL se realizó en suero y en el sobrenadante de los precipitados con PEG.

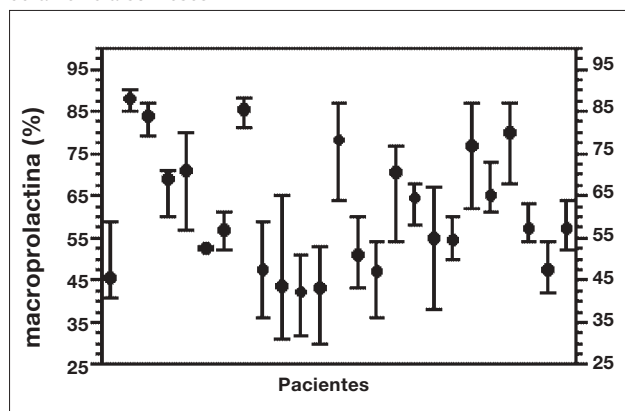
La precipitación con PEG (polietilenglicol 6000 para síntesis, Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Alemania) se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Hattori et al (12): a 200 mL de suero se añadieron 200 mL de PEG a una concentración de 250 g/L en agua desionizada. Después de agitar en vórtex, se centrifugó la mezcla a  $1500 \times g$  durante 30 minutos a 4 °C y en el sobrenadante se midió la concentración de PRL que, una vez corregida por el factor de dilución, fue asignada a PRL monomérica (moPRL). La proporción de maPRL se estimó a partir de la concentración de PRL total y moPRL [ $100 \times (\text{PRL total} - \text{moPRL}) / \text{PRL total}$ ], así como el porcentaje de recuperación ( $100 \times \text{moPRL} / \text{PRL total}$ ).

La reproducibilidad de la técnica de medida de PRL tras la precipitación con PEG se evaluó con muestras de suero de concentración diferente, analizadas 6 veces cada una, en diferentes días y series analíticas (13). Las recuperaciones de PRL tras la precipitación con PEG fueron del 112% para muestras de 555 mUI/L, del 108% para 1106 mUI/L, del 111% para 2073 mUI/L y del 102% para 3643 mUI/L, y sus imprecisiones del 10%, 7%, 8% y 8%, respectivamente.

La validez de la técnica de precipitación con PEG para detectar la presencia de maPRL en el suero se comprobó con



**Figura 1** Concentraciones de prolactina (medianas e intervalos) total en los sueros de los 25 pacientes con macroprolactinemia seguidos durante 15 a 60 meses.



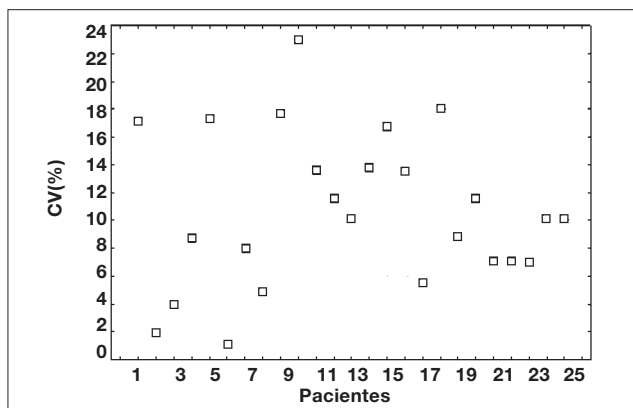
**Figura 2** Proporciones de macroprolactina (medianas e intervalos) precipitada con PEG 6000 (12,5%) en sueros de 25 pacientes con macroprolactinemia seguidos durante 15 a 60 meses.

una técnica cromatográfica de filtración en gel descrita previamente (13). Con este procedimiento se consideró la presencia de maPRL cuando su proporción, determinada por el área bajo la curva, fue  $>25\%$  del total de PRL eluida. Los sueros con proporción  $<25\%$  se consideraron negativos para maPRL. Este valor discriminante se estableció para obviar el error en la medida de PRL en las fracciones eluidas, teniendo en cuenta además que la proporción de moPRL en la mayoría de individuos es  $>85\%$  (14).

El análisis estadístico y representación gráfica de los datos se realizó con el programa GraphPad PRISM® (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EE.UU). Se realizaron pruebas de comparación de proporciones (método incondicionado) y las diferencias entre condiciones se analizaron mediante la prueba T de Wilcoxon. En todos los casos se asumieron como significativas probabilidades  $\leq 0,05$  para pruebas de una o dos colas según  $H_0$ .

## RESULTADOS

El periodo de seguimiento fue de 15 a 60 meses (media de 40 meses). El número de sueros analizados en los 25 pacientes fue de 126, con un promedio de 5 por paciente (entre 3 y 15). En la figura 1 se representan las concentraciones de PRL total observadas en cada paciente durante el seguimiento. En todos los sueros, las recuperaciones de prolactina fueron inferiores al 70% (10 – 69%) (figura 2), y la variabilidad interserial de las



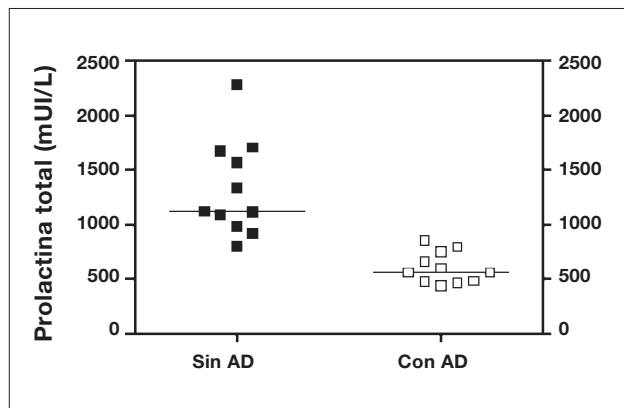
**Figura 3** Variabilidad (CV) de las proporciones de macroprolactina observadas en cada uno de los 25 pacientes con macroprolactinemia seguidos durante 15 a 60 meses.

proporciones de maPRL entre especímenes de los mismos pacientes se situó entre el 1,1 y el 23% (sólo en 6 superior al 15%) (figura 3). Durante el periodo de seguimiento, en ninguno de los pacientes se observaron cambios en las recuperaciones de PRL que implicaran modificaciones en su clasificación como portadores de maPRL, ya que en ningún caso aquellas fueron superiores al 75%.

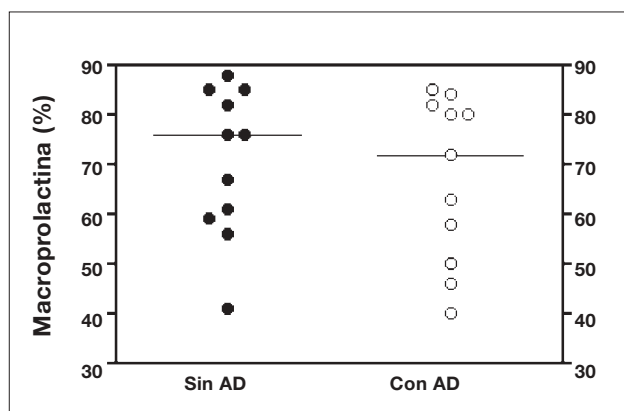
En 11 de los 25 pacientes se realizaron 22 controles analíticos cuando recibían tratamiento con cabergolina, agonista dopaminérgico inhibidor de la secreción de PRL. En estas condiciones, las concentraciones de PRL total (mediana de 561 mUI/L; 443 – 849 mUI/L) fueron claramente inferiores ( $P=0,003$ ) a las observadas antes del tratamiento (mediana de 1121 mUI/L; 801 – 2289 mUI/L) (figura 4). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas ( $P=0,44$ , para 1 cola) entre las proporciones de maPRL antes (media de 76%; 41 – 88%) y durante el tratamiento (media de 72%; 40 – 85%) (figura 5)

## DISCUSION

La medida de las concentraciones de PRL en el suero es una de las herramientas bioquímicas utilizadas con mayor frecuencia en la investigación clínica de pacientes con trastornos reproductivos. Una hiperprolactinemia puede ser la causa de esterilidad, de trastornos del ciclo menstrual o de ambas condiciones, por lo que su hallazgo en el laboratorio genera otras exploraciones de mayor complejidad y costo para determinar su origen y tomar o no, en base a los resultados, las decisiones terapéuticas oportunas. Según algunos autores, la macroprolactinemia no suele manifestarse en el paciente portador con los efectos propios del exceso de PRL (4, 5, 15). Por consiguiente, si esta anomalía coincide en una paciente con trastornos menstruales o esterilidad, no infrecuentes en la mujer, podría suceder que se le tratara con agonistas dopaminérgicos, que se le controlara clínica y radiológicamente durante años o, incluso, que se le interviniera quirúrgicamente. Otros estudios también aportan datos indicativos de que la macroprolactinemia no es una anomalía infrecuente en pacientes con hiperprolactinemia, que su presencia es fácil de detectar en el laboratorio clínico mediante inmunoprecipitación con PEG, pero que la hiperprolactinemia por esta causa no es tan irrelevante clínicamente como hasta ahora se ha sugerido (11, 13, 16, 17). Determinar, pues, cuál es el verdadero significado clínico de esta anomalía exige la realización de estudios prospectivos a



**Figura 4** Concentraciones de PRL total en 11 pacientes macroprolactinémicos, antes (sin) y durante (con) el tratamiento con agonistas dopaminérgicos (AD). Las líneas horizontales representan las medianas de las concentraciones.



**Figura 5** Proporciones de macroprolactina en 11 pacientes con macroprolactinemia, antes (sin) y durante (con) el tratamiento con agonistas dopaminérgicos (AD). Las líneas horizontales representan las medianas de las proporciones.

largo plazo, con muestras suficientes de pacientes hiperprolactinémicos, portadores y no portadores de esta especie molecular de PRL, en los que se investigue la aparición o no con el tiempo de adenoma hipofisario y los efectos del tratamiento con agonistas dopaminérgicos sobre los síntomas y signos clínicos que puedan hallarse presentes. Por consiguiente, desde el punto de vista clínico y bioquímico tendrá interés saber: 1) durante cuánto tiempo deberían monitorizarse las concentraciones de PRL en estos pacientes; 2) si es necesario o no continuar determinando maPRL en el suero una vez demostrada inicialmente su presencia, y 3) si los cambios de concentración de PRL total en respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos reflejan o no cambios en la proporción de maPRL.

En nuestro estudio hemos demostrado de modo directo que las proporciones de maPRL observadas en el suero de pacientes con macroprolactinemia, tratados o no con agonistas dopaminérgicos, se mantienen prácticamente inalteradas durante largos periodos de tiempo, al menos durante 5 años. Este hallazgo coincide con los de Vallette-Kasic et al (11) en pacientes seguidos durante al menos 2 años, en los que observan que las concentraciones de PRL total suelen ser estables, aunque individualmente describen cambios de concentración llamativos. Por el contrario, Malarkey et al (18) describen una disminución de las concentraciones de PRL total en dos pacientes con macroprolactinemia seguidos durante más de 5 años. Sin embargo, ambas observaciones se basan en las con-

centraciones de PRL total en el suero, las cuales, por sí mismas, no representan necesariamente posibles cambios en las proporciones de maPRL. Hattori (19) ha investigado directamente la estabilidad de la maPRL en el suero en una gestante con macroprolactinemia, en la cual observa que las proporciones de maPRL disminuyen progresivamente con la gestación (desde el 90% en el primer trimestre al 64% en el tercero). Esta disminución de la proporción relativa de maPRL podría explicarse por el aumento progresivo de la secreción de moPRL durante la gestación, cuya concentración podría llegar a sobrepasar la capacidad de unión del anticuerpo con el que formaría el complejo (19). Aunque en algunos de nuestros pacientes se apreciaron variaciones superiores al 15% en las proporciones de maPRL durante el seguimiento, en ningún caso esta variabilidad representó un cambio en su clasificación como portadores de la anomalía. De interés también en nuestro estudio es la observación de que el tratamiento con agonistas dopaminérgicos tampoco induce cambios significativos en las proporciones relativas de maPRL, a pesar de disminuir claramente las concentraciones de PRL total. Los agonistas dopaminérgicos inhiben preferencialmente la secreción hipofisaria de moPRL, cuya supresión se sigue de la disminución posterior de la concentración de maPRL (17). En nuestros pacientes no se apreció supresión, ni siquiera «normalización», de las concentraciones de PRL total en los controles analíticos realizados durante el tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Esto podría explicarse porque los muestreos se efectuaron sin considerar si se había alcanzado o no el máximo efecto inhibitor del agonista dopaminérgico, y no porque hubiera una pseudoresistencia al tratamiento dopaminérgico (11). Para demostrar una posible pseudoresistencia hubiera sido necesario monitorizar debidamente el tratamiento, lo cual no era un objetivo del presente trabajo, en el que sólo se pretendía investigar si los cambios de concentración de PRL total inducidos por el agonista dopaminérgico se asociaban o no a cambios en la proporción relativa de maPRL.

En otros trabajos realizados con el objeto de detectar macroprolactinemia mediante la precipitación con PEG, se han propuesto recuperaciones de PRL  $\leq 30\%$  o  $\leq 40\%$  como indicativas de la presencia de cantidad suficiente de maPRL para producir hiperprolactinemia (10, 20). Recuperaciones entre el 30% y el 65% han sido consideradas por algunos como dudosas (20), mientras para otros este intervalo se sitúa entre el 40% y el 50% y estiman como muy improbable la presencia de maPRL con recuperaciones  $>50\%$  (10). En un trabajo previo, usando cromatografía de filtración en gel, observamos que recuperaciones de PRL  $<75\%$  tras precipitación con PEG indicaban la presencia de cantidades significativas de maPRL en el suero (13). Este porcentaje de recuperación discriminante, superior al descrito en otros estudios, se debe a que con nuestro inmunoanálisis se produce una interferencia positiva en la medida de PRL cuando al medio de reacción se añade PEG 6000. Esto, que se traduce en la obtención de recuperaciones superiores al 100% en sueros sin maPRL, podría deberse a una mayor reactividad de la PRL en presencia del polímero, que actuaría acelerando la velocidad de formación de los complejos antígeno-anticuerpo (21).

En un estudio reciente del United Kingdom National External Quality Assessment Scheme se clasifica a los inmunoanálisis de PRL en diferentes categorías (baja, media y alta) atendiendo a su mayor o menor reactividad con la maPRL (22). El

método usado en nuestro laboratorio para la determinación de PRL pertenece a la categoría de reactividad media (23). Por consiguiente, para detectar la presencia de maPRL en el suero de los pacientes hiperprolactinémicos, se ha implementado la técnica de precipitación con PEG. Con ésta el laboratorio podrá contribuir a la toma de decisiones clínicas adecuadas y al mejor aprovechamiento de los recursos disponibles, pues muchos pacientes podrían ser objeto de exploraciones y tratamientos innecesarios si el hallazgo de hiperprolactinemia no se sigue del escrutinio de maPRL.

## AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido financiado, en parte, con fondos de la Fundación Mapfre Medicina para Ayuda a la Investigación 1998/99

Correspondencia  
José Rodríguez Espinosa  
Servei de Bioquímica  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Av. S. Antoni M<sup>a</sup> Claret, 167  
08025 Barcelona  
e-mail: jrodriguez@hsp.santpau.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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 or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2.342-2.346.
2. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin – a «new» cause of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 429-432.
3. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin auto antibody. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 438-445.
4. 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: 258-264.
5. Larrea F, Villanueva C, Cravioto MC, Escorza A, Real O. Further evidence that big, big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinaemia and normal ovarian function. *Fertil Steril* 1985; 44: 25-30.
6. Fraser IS, Lun ZG, Zhou HP, Herrington AC, McCarron G, Caterson I et al. Detailed assessment of big, big prolactin in women with hyperprolactinaemia and normal ovarian function. *J Clin Endocr Metab* 1989; 69: 585-592.
7. Andersen AN, Pedersen H, Djursing H, Andersen BN, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular weight prolactin, persistent hyperprolactinaemia and spontaneous conception. *Fertil Steril* 1982; 38: 625-628.
8. Fahie-Wilson MN, Soule SG. 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: 252-258.
9. Bjørø T, Mørkrid L, Wergeland R, Turter A, Kvistborg A, Sand T et al. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150-170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 139-147.
10. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 119-126.
11. Vallete-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: 581-588.
12. Hattori N, Ikebuko K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin (PRL) autoantibody and the regulation of PRL secretion. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 497-500.
13. Rodríguez Espinosa J, Vanrell C, Sánchez Quesada JL, Espinós JJ, Calaf J, González Sastre F. Prevalencia de macroprolactinemia en mujeres hiperprolactinémicas. Implicaciones clínicas. En Fundación Mapfre Medicina, Ed. Gestión del laboratorio clínico. Prevención de riesgos. Madrid: Editorial Mapfre, S.A., 2000; 137-152.
14. Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone molecular he-



- terogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 542-550.
15. Sánchez-Eixerés MR, Mauri M, Alfayate R, Graells ML, Miralles C, López et al. Prevalence of macroprolactin detected by Elecsys® 2010. *Horm Res* 2001; 56: 87-92.
  16. Olukoga AO. Macroprolactinemia is clinically important. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4833-4834 (carta).
  17. Fahie-Wilson MN, Ahlquist JA. Hyperprolactinemia due to macroprolactins: some progress but still a problem. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 683-685.
  18. Malarkey WB, Jackson R, Wortsman J. Long-term assessment of patients with macroprolactinemia. *Fertil Steril* 1988; 50: 413-418.
  19. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 586-590.
  20. Vieira JGH, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RMB. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 1998; 44: 1.758-1.759.
  21. Kricka LJ, Phil D, Path FRC. Principles of immunochemical Techniques. En: Carl A. Burtis y Edward R. Ashwood, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd edition. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1999: 209-210.
  22. Fahie-Wilson MN, Ellis AR, Seth J. Macroprolactin –a major problem in immunoassays for prolactin [Abstract]. *Clin Chem* 1999; 45 (Suppl 6): A83.
  23. 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: 5.410-5.415.