

sas. Laboratorier som inte uppfyller dessa krav betraktas inom UK NEQAS som »professionellt negligenta».

Slutsatser

Makroprolaktinemi har varit känd sedan nästan 20 år och beskrevs bl a i Läkartidningen för tio år sedan [15]. Meningen att analysera antikroppar mot prolaktin vid oklar hyperprolaktinemi förklarade emellertid länge ohörd. Fortfarande är det endast några laboratorier i landet som kan påvisa makroprolaktinemi. I Storbritannien har genom UK NEQAS försorg ett tilltagande antal laboratorier infört metoder för att påvisa makroprolaktinemi. Också från USA har de senaste åren kommit en rad artiklar som understryker vikten av en adekvat laboratoriediagnostik vid frågeställningen hyperprolaktinemi.

Misstanke om att makroprolaktinemi ligger bakom fyndet av förhöjd prolaktinkoncentration kan uppstå om kliniska tecken eller fynd förenliga med hyperprolaktinemi saknas eller om skilda mätmetoder ger påtagligt skilda måtvärden.

Det är viktigt att laboratorerna redovisar resultaten från mätningarna av prolaktin i serum och eventuell utredning av makroprolaktinemi på ett klart och överskådligt sätt. Man måste t ex ange kriterierna man haft för att gå vidare utifrån ett givet initialt måtvärde och den använda beslutsgränsen för återvinning efter t ex PEG-fällning.

Ett samarbete mellan patientvårdande läkare och laboratorium är särskilt viktigt för att klarlägga de fall där högmolekylära prolaktinformer föreligger och förklarar ett högt måtvärde för prolaktin hos patienter som saknar typiska symtom av hyperprolaktinemi och vars koncentration av monomert prolaktin i själva verket är normal.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

10. Bjørø T, Mørkrid L, Wergeland R, Turtur 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;55:139-47.
15. Lindstedt G, Edén S. Antikroppar mot prolaktin. »Ny«orsak till hyperprolaktinemi. *Läkartidningen* 1994;91:2833-4.
18. John R, McDowell IF, Scanlon MF, Ellis AR. Macroprolactin reactivities in prolactin assays: an issue for clinical laboratories and equipment manufacturers. *Clin Chem* 2000;46:884-5.
23. Seth J, Ellis A, Al-Sadie R, Fahie-Wilson MN. UKNEQAS for prolactin: Survey of laboratory practice for macroprolactin determination. UKNEQAS for peptide hormones and related substances. Annual Review 2001. Edinburgh: Department of Clinical Biochemistry; 2001. p. A23-9.
24. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Effects of anti-prolactin autoantibodies on serum prolactin measurements. *Eur J Endocrinol* 1994;130:434-7.
25. Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin – a »new« cause of hyperprolactinemia [comment]. *Eur J Endocrinol* 1994;130:429-32.
27. 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;34:252-8.
30. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:119-26.
32. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Ellis PK, 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. (Kommentarer: *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1909-10; Discussion 1910).
33. Li W, Sustarsic D, Fahie-Wilson M, Vankrieken L, Walker K, Del Rosario I, et al. Matrix effect of PEG precipitation in detection of macroprolactin in IMMULITE® and IMMULITE® 2000 prolactin

Därför bör prolaktinkoncentrationen ges med enheten mIE/l

■ Prolaktinkoncentrationen i humant serum/plasma bör anges med måtenheten IE/l, med prefixet milli ($=10^{-3}$) för att måtetalet ska bli praktiskt att hantera. Enheten IE/l är ett exempel på en s k arbiträr enhet och är alltså inte någon enhet i SI-systemet. Notera att »arbiträr» i det här sammanhanget inte används i den matematiska betydelsen »obestämd» utan i högsta grad är ett uttryck för något bestämt, nämligen av en skiljedomare (latin arbiter), alltså »beroende på en skiljedomares utslag». Skiljedomaren i det här sammanhanget är WHO. När en måtenhet på detta sätt definieras av en erkänd internationell organisation får den en särskilt status och benämns »internationell enhet» (eng International Unit, IU). Om en måtenhet som inte ingår i SI-systemet definieras på lägre nivå, t ex på det lokala laboratoriet, behålls benämningen »arbiträr enhet», ibland endast »enhet».

Det används i Sverige för närvarande åtta skilda kommersiella metoder för bestämning av prolaktin, varav en del är kopplade till särskilda instrumentsystem. För samtliga metoder gäller att mätresultaten är spårbara till en gemensam kalibrator, nämligen WHO:s 3:e internationella standard för prolaktin 84/500 från 1988 [1]. Denna är en s k primärkalibrator, dvs en substans som renframställdes och ampullerades på ett sätt som gäller för framställning av referensmaterial. Mängden prolaktin i varje ampull, och med den molekylära sammansättning som prolaktinet har i referensmaterialet, har av WHO definitionsmässigt tilldelats värdet

53 mIE. Denna mängd är i formell mening inte vidare spårbar till annan kalibrator av högre ordning eller till någon enhet i SI-systemet (mol eller g), även om ampullinnehållet anges vara ungefär 2,5 µg prolaktin. En approximativ omräkning av prolaktinkoncentration mellan masskoncentration och arbiträr koncentration skulle således göras med förhållandet $1 \mu\text{g/l} \approx 21 \text{ mIE/l}$. De omräkningsfaktorer som respektive tillverkare anger för sina brukskalibrators (vilka levereras med respektive reagenssats, »kit») varierar emellertid mellan 20 och 42 (sic). Ett »Roche-µg«-prolaktin är alltså inte samma som ett »Wallac-µg«-prolaktin. Detta kan förklara en del av de stora nivåkillnader vi noterar vid jämförelse av resultat från olika laboratorier när koncentrationen uttrycks i µg/l. För laboratorier som i EQUALIS externa kvalitetssäkringsprogram rapporterat resultat med enheten µg/l har vi därför omvandlat resultaten till mIE/l på basis av uppgifter från respektive reagenstillverkare/diagnostikaleverantör.

Mot bakgrund av spårbarheten till WHO-kalibrators 84/500, och för att uppnå förbättrad jämförbarhet mellan metoder använda vid skilda laboratorier, rekommenderar vi att alla resultat från prolaktinmätning rapporteras med enheten mIE/l. I skrift och i vetenskapliga sammanhang är det viktigt att det framgår att resultaten är spårbara till just WHO 84/500.

Det finns för närvarande ett väl tilltaget förråd av ampuller med den internationella standarden 84/500. Detta förråd kommer dock inte att finnas för evigt. Så småningom kom-

assays. Clin Chem 2002;48 Suppl S6:A62.

44. Lindstedt G, Ekman R, Forberg R, Isaksson A, Larsson K, Stridsberg M, et al. Därför bör prolaktinkoncentrationen ges med enheten mIE/L. Läkartidningen 2004;101:464-5.
45. Buckley AR. Prolactin, a lymphocyte growth and survival factor. Lupus 2001;10:684-90. (Flera artiklar om samma ämne i detta häfte.)
46. Olukoga AO, Dorman TL, Kane JW. Three cases of macroprolactinaemia. J R Soc Med 1999;92:342-4.
47. 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. (Kommentarer: Olukoga AO. Macroprolactinemia is clinically important. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4833-4, samt Brue T. Author's response. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4834).
48. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5410-5. (Kommentar, se referens 34).
50. Hauache OM, Rocha AJ, Maia AC, Maciel RM, Vieira JG. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:327-31.
51. Valdemarsson S, Isaksson A. Makroprolaktinemi: Detektion, förekomst och klinik [abstract]. Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 2002; III(1):161.
52. Cattaneo FA, Fahie-Wilson MN. Concomitant occurrence of macroprolactin, exercise-induced amenorrhea, and a pituitary lesion: a diagnostic pitfall. Case report. J Neurosurg 2001;95:334-7.
53. 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.
61. 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.
62. Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. Clin Chem 2003;49:1434-6.

mer denna standard att behöva ersättas av en ny internationellt accepterad standardpreparation. Möjligen kommer den framtida standarden att baseras på rekombinant framställt prolaktin, med känd aminosyrasammansättning. Förutsättningen för att använda en sådan substans som kalibrator vid immunkemisk mätning är att reagensantikropparna känner igen det rekombinanta prolaktinet på samma sätt som de känner igen nativt prolaktin i patientprov.

WHO har för närvarande tre referenspreparationer för forskningsändamål. De har nyligen genomgått en »collaborative study» som led i prövningen av nya standarder. Om någon av dessa, eller någon annan preparation, kommer att utgöra framtida standard är okänt. Brian Rafferty, Principal scientist, Division of Endocrinology, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, UK, konkluderar från denna studie: »If this or another preparation of recombinant material were eventually accepted as the international standard there would probably need to be a re-evaluation of reference ranges in the order of 2.5 fold in laboratories expressing PRL concentrations in mass units. Serum levels expressed in IU/L would remain unchanged since the continuity of the IU would be maintained» [pers medd].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referens

1. Schulster D, Gaines Das RE, Jeffcoate SL. International standards for human prolactin: calibration by international collaborative study. J Endocrinol 1989;121:157-66.

I Läkartidningens elektroniska arkiv

<http://ltarkiv.lakartidningen.se>

är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Prolactin is found in serum in different molecular forms differing in molecular size, i.e., monomeric prolactin (molecular mass 23 kDa), »big prolactin« (50–60 kDa, possibly a dimer or a complex with receptor) and »big, big prolactin« or »macroprolactin« (150–170 kDa), usually a complex with immunoglobulin G. Macroprolactin, generally considered to be biologically inactive, accounts for the major part of prolactin immunoreactivity in some patients. The concentration may be unchanged for many years. Different immunoassays for prolactin differ in reactivity with this macromolecular complex. Awareness of macroprolactin as a potential source of misdiagnosis is clinically important. However, as witnessed by results from measurements of a sample distributed by EQUALIS in 2001, and also by a recent inquiry, only a small minority of Swedish laboratories are capable to establish the presence of macroprolactin. Through efforts done by UK NEQAS, an increasing number of British laboratories now have this capacity. Laboratories performing prolactin measurements should have access to methodology to establish macroprolactinaemia. They also have a duty to inform patients' physicians about these problems and how they are solved.

The Endocrinology Group at EQUALIS, Stig Valdemarsson, UK NEQAS

Läkartidningen 2004;101:458-64.

Correspondence: Göran Lindstedt, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, SE-413 45 Göteborg, Sweden (goran.lindstedt.gu@telia.com)



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

The frequent use of mass concentration (µg/l) as unit for prolactin concentrations in serum/plasma has created much confusion. Users often are not aware of the fact that some reagent kit manufacturers, albeit calibrating in terms of WHO 3rd International Standard 1988 of human prolactin 84/500, report mass concentrations from their working standards. Due to differences in purity of such standards conversion factors from µg/L to IU/L range between 20 and 42 in kits distributed on the Swedish market. With the background of the traceability to WHO 84/500, and in order to achieve higher comparability between methods used at different laboratories, we therefore recommend that all results from measurements of prolactin be reported with the unit mIU/L. It is important that, in writing and in scientific context, it appears that the results are traceable to WHO 84/500 until this has been replaced with a new international standard for which the continuity of the IU would be maintained (in contrast to the mass unitage).

The Endocrinology Group at EQUALIS, Stig Valdemarsson, UK NEQAS

Läkartidningen 2004;101:464-5.

Correspondence: Göran Lindstedt, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, SE-413 45 Göteborg, Sweden (goran.lindstedt.gu@telia.com)