Makromolekulák az endokrin laboratóriumi diagnosztikában

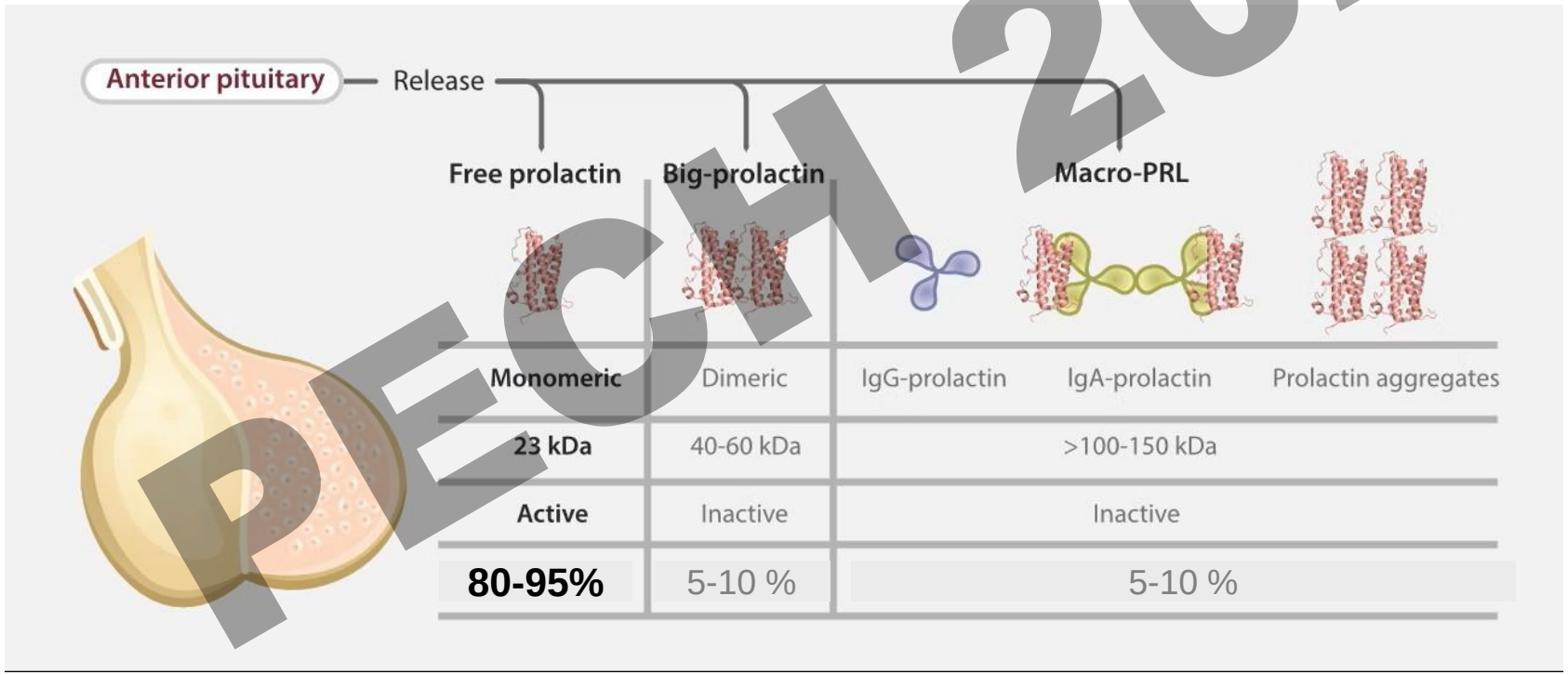
PECH 2026

DR. GERGELY MELINDA
VAS MEGYEI MARKUSOVSZKY EGYETEMI OKTATÓKÓRHÁZ

PECH Mohács 2026

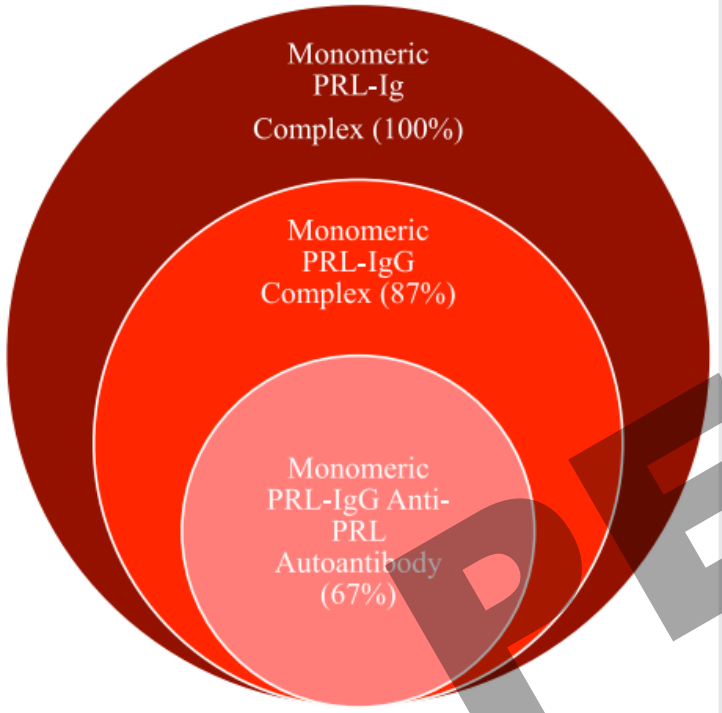


Prolactin frakciók



PECH 2026

Macroprolactin típusai



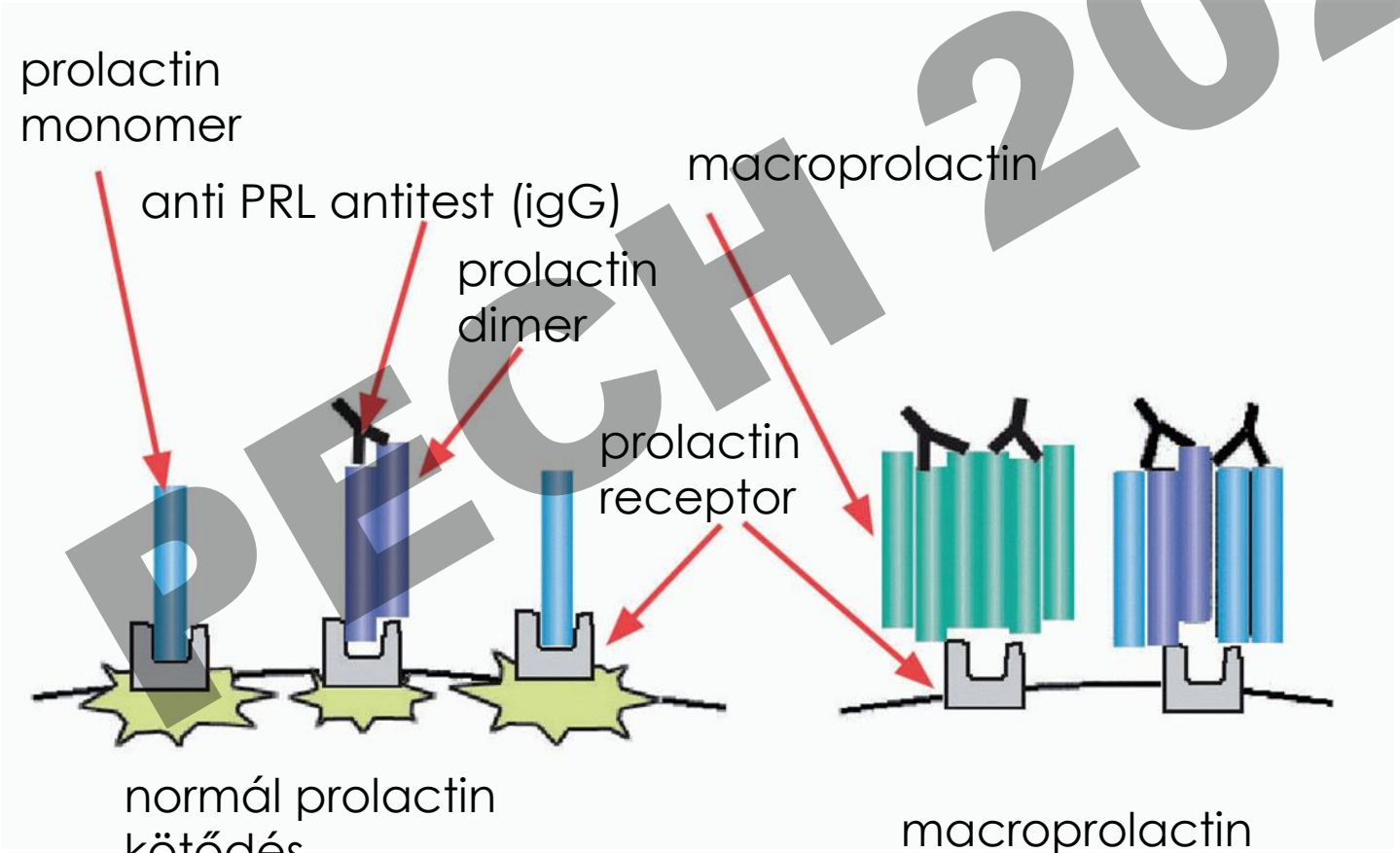
Macro-PRL consists of monomeric PRL complexed with IgG and nonIgG antibodies. The majority of macro-PRL (87%) consists of monomeric PRL-IgG complexes. Among the monomeric PRL-IgG complexes, 67% consist of anti-PRL autoantibodies.

Koniares. Macroprolactinemia: a mini-review. Fertil Steril Rep 2023.

- 87%-ban PRL-IgG komplex
- 67%-ban PRL elleni autoantitest az IgG. Döntően ***IgG4***
- lehet más típusú antitest is
- Nem Ig-PRL komplex is okozhat macroPRL-t. (kovalensen vagy nem kovalensen kötött PRL monomerekből álló polymerek)

PECH 2026

Prolactin kötődése

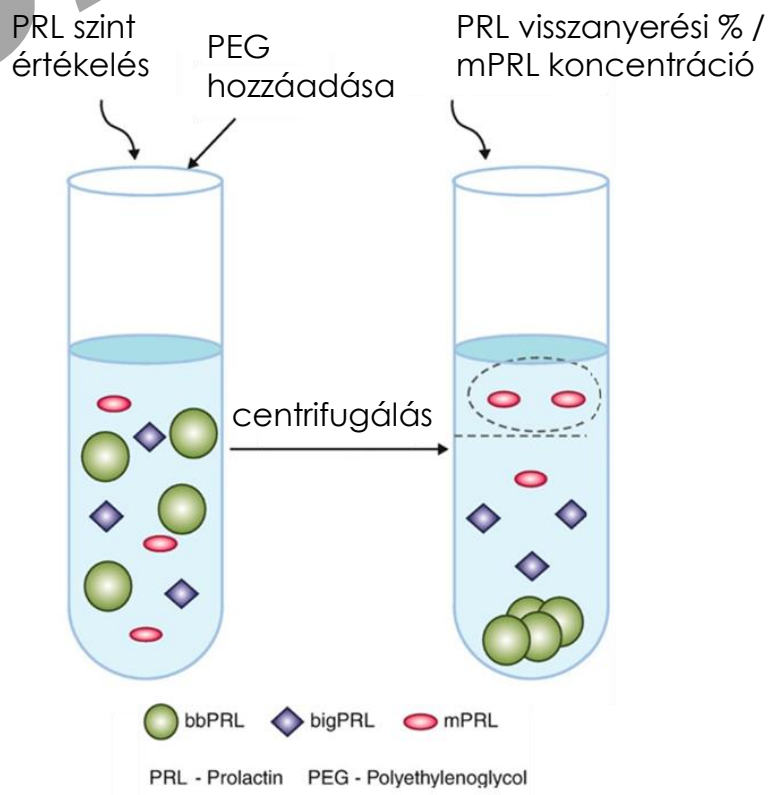


PECH 2026

Diagnosztikai módszerek

- Gél filtrációs kromatográfia (gold standard)
- PEG kicsapás (false pozitív myeloma, szisztémás immunbetegségek)
- Protein A/G oszlop (affinitás kromatográfiás eljárás)
- I-125 prolactin kötő assay (radioizotópos labor háttér)
- Immunoassayk /+PEG

PECH 2026



Macroprolactinaemia hatása

- 183/1,163 (15.7%) hyperprolactinaemia, illetve 21/183 (11.5%) macroprolactin
- 5,8 % PMOS (poliendokrin metabolikus ovárium szindróma)
- Spontán teherbeesés

K. Thirunavakkarasu, P. Dutta, S. Sridhar, L. Dhaliwal, G.R.V. Prashad, S. Gainder, *et al.* Macroprolactinemia in hyperprolactinemic infertile women (2013)

PECH 2026

Hosszabb követéses vizsgálatok

- M. Kasum, S. Orešković, E. Čehić, M. Šunj, A. Lila, E. Ejubović

Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia Taiwan J Obstet Gynecol, 56 (2017), (51 beteg - 9,9 év)

- A. Shimatsu, N. Hattori

Macroprolactinemia: Diagnostic, clinical, and pathogenic significance Clin Dev Immunol, 2012 (2012), (27 beteg - 4 év)

- S. Radavelli-Bagatini, F.L. Lhullier, E.S. Mallmann, P.M. Spritzer

Macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia: a 10-year follow-up Neuroendocrinol Lett, 34 (2013) (55 beteg – 10 év)

A macroprolactinemia fennáll, de a tünetek nem progrediálnak

PECH 2026

Nem minden fekete vagy fehér…

- 161 beteg vett részt (hypophysis MR)
- 60 macroprolactinaemiás beteg közül 16-nak, **26,7%** volt adenomája,
- A valódi hyperprolactinaemiás csoportban 55%-nak
- Nagyobb a microadenoma gyakorisága mint az átlag lakosságban



Tamer G., Telci A et al: Prevalence of pituitary adenomas in macroprolactinemic patients may be higher than it is presumed. Endocrine 2012

PECH 2026

Immunoassay-k napjainkban

PECH 2026

- A **Roche Elecsys Prolactin II** immunoassay egy kéttraktusos, úgynevezett **szendvics elven** (sandwich principle) alapuló elektro-kémiai lumineszcens vizsgálat (ECLIA)
  - Széleskörűen használt immunoassay (ruténium komplex a jelölőmolekula)
  - Alacsony keresztreakció macroprolactinnal
- **IDS prolactin** assay (DiNitrioPhenyl jelölőmolekula)
  - Prolactin visszanyerés 19% - 60% a macroPRL csoportban és 76% - 127% a monomer PRL csoportban
  - A radioimmunoassay, visszanyerés 1–24% a macroPRL csoportban és 66–128% in the monomer PRL csoportban.
  - macroPRL:104 beteg, monomerPRL: 44 beteg
  - PEG precipitáció effektíven szeparálta az emelkedett monomer és a macroprolactin mintákat ha a visszanyerési cut off 65% volt, illetve ha a felső határ PEG után monomer PRL esetén 444 mIU/l volt.

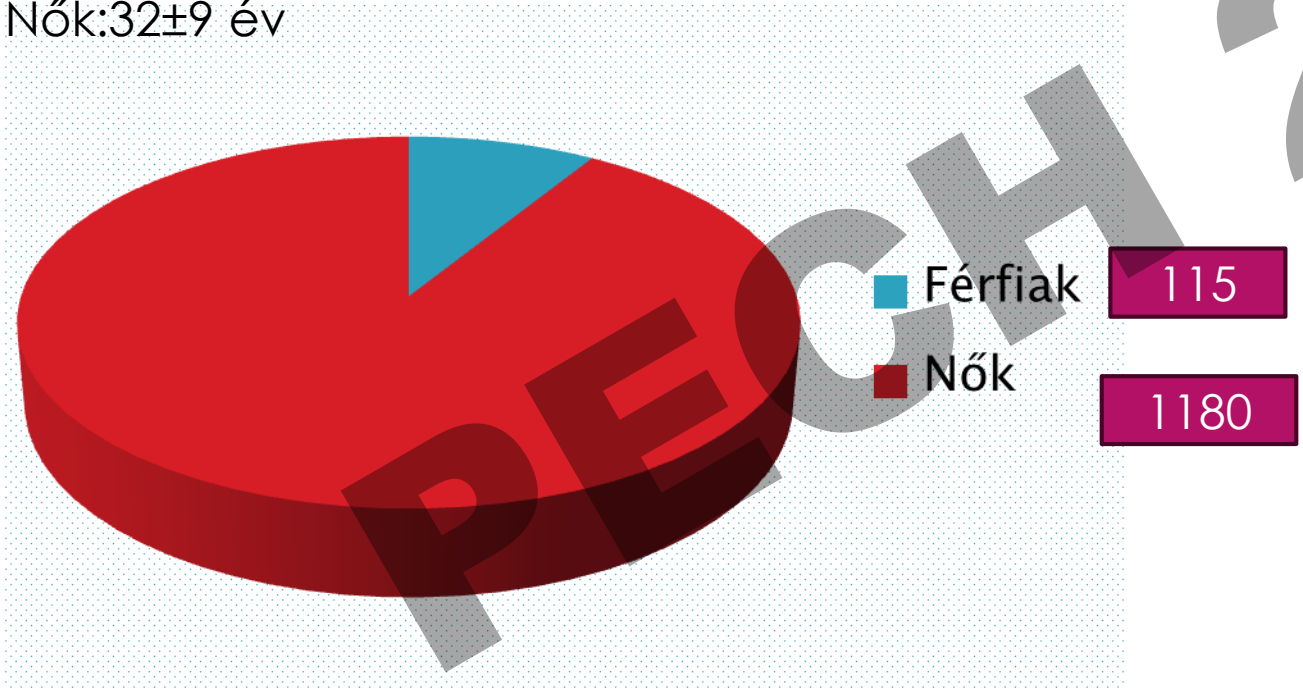
Evaluation of the analytic performance and macroprolactin sensitivity of a new prolactin immunoassay Guillaume Davida, Pauline Perrina, Camille Sergeant , Gérald Raverot b, Véronique Raverot ,Fédération d'endocrinologie, hospices civils de Lyon, Elsevier Masson France 2024,



Roche Elecsys Prolactin II assay

Saját vizsgálat (2010-2015) (1295 beteg)

Átlag életkor:
Férfiak: 39±12 év
Nők:32±9 év



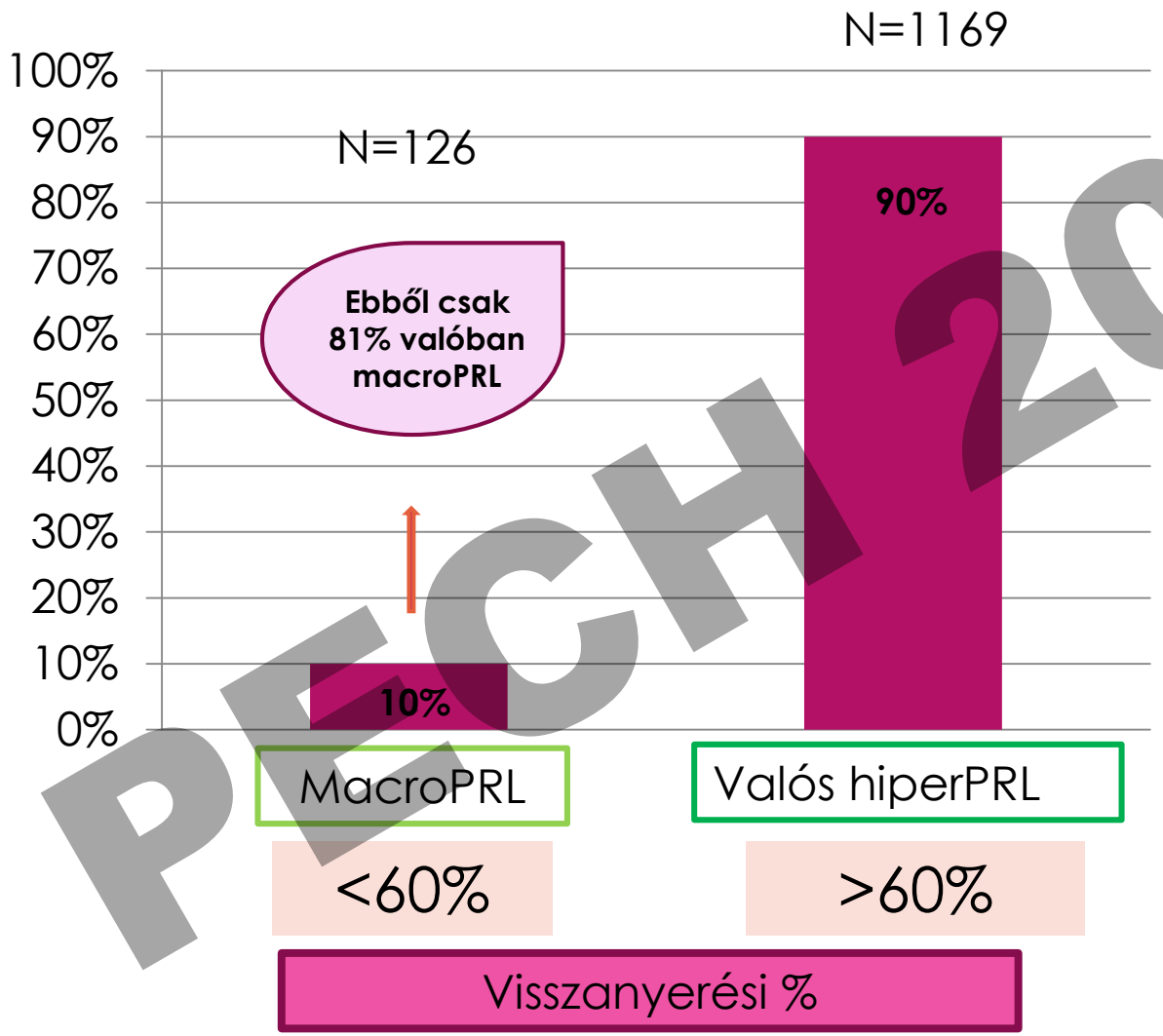
Lőcsei Z., Nagy R., Toldy E.,

Vizsgáltuk:

- Hiperprolactinémia vezető tüneteit (galactorrhoea, amenorrhoea, infertilitás,látótér kiesés,gynecomastia)
- MRI leleteket
- PRL szekréciót befolyásoló gyógyszerek hatását (antidepresszáns, antipszichotikum, Bromokriptin,ösztrogén tartalmú fogamzásgátló, stb.)
- PMOS-t, hypothyreózist,graviditást
- Vese- és májelégtelenséget, autoimmun betegségeket

PECH 2026

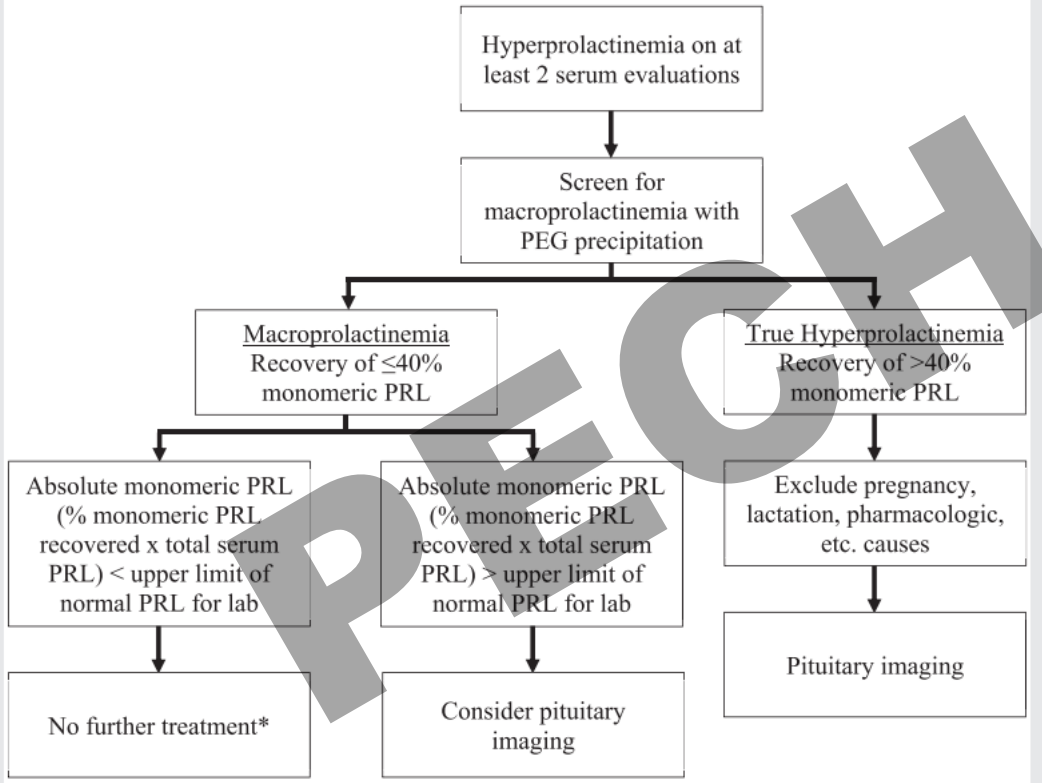
Makroprolaktinémia előfordulása



- macroPRL esetén 19% hiperPRL maradt PEG után
- valós hiperPRL esetén 16%-ban normalizálódott a PRL szint PEG után- enyhe PRL szint emelkedés mellett

PÉCH 2026

Kit vizsgáljunk?



All patients with hyperprolactinemia on serum testing should be assessed for macroprolactinemia. PEG = polyethylene glycol, PRL = prolactin.
*Unless a patient has clinical presentation suggestive of simultaneous prolactinoma such as amenorrhea/oligomenorrhea and/or galactorrhea

Koniares. Macroprolactinemia: a mini-review. Fertil Steril Rep 2023.

- Minden tünetmentes emelkedett prolactin szintet (Endocrin society 2011)

PECH 2026

Take Home Message

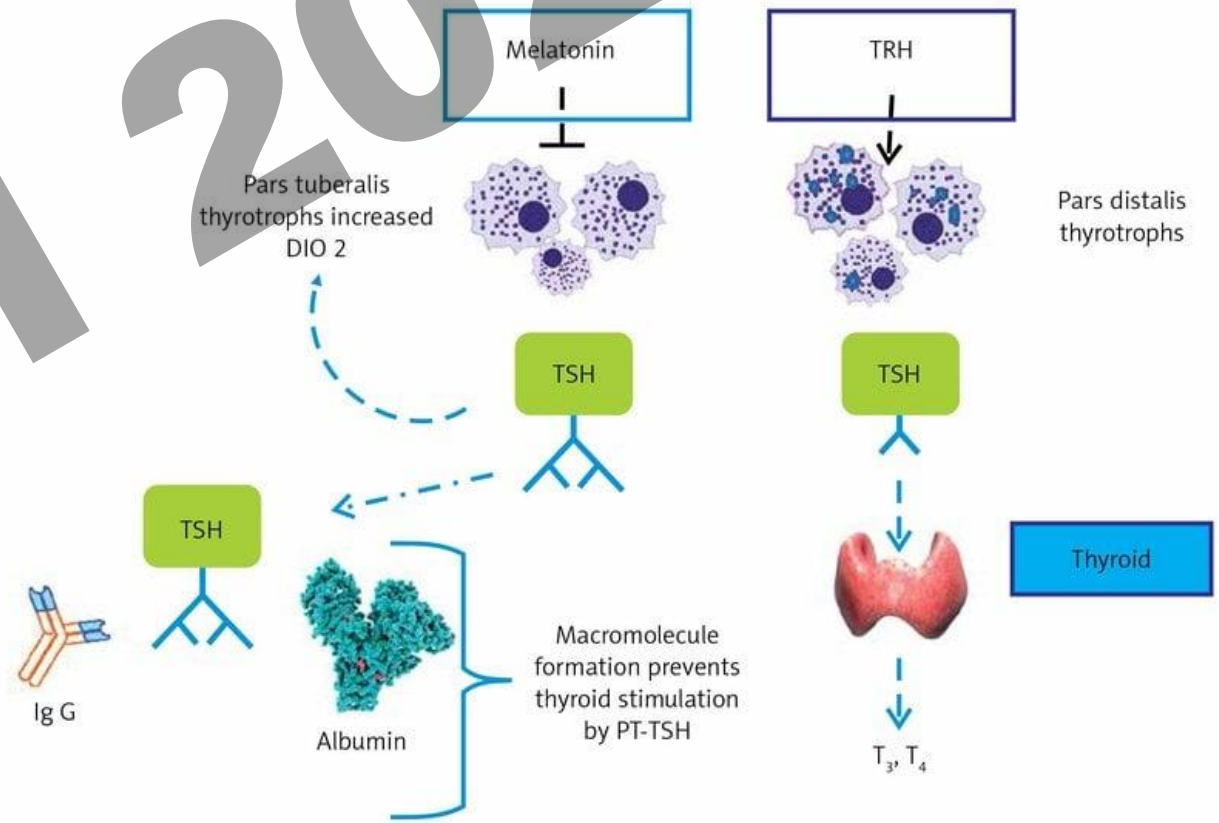
- A macroprolactinaemia gyakorisága, ezáltal klinikai relevanciája módszerfüggő. Ha az adott módszer érzékeny: rutin PEG utáni meghatározás szükséges vagy két módszerrel mérés.
- Szükséges lenne PEG utáni referencia tartomány
- Igazolt macroprolactinaemiás beteg néhány évente kontrollálandó hyperprolactinaemia irányában



PECH 2026

Macro TSH

- Nagy molekulájú komplex (TSH+IgG)
- PD-TSH 28kDa
- PT-TSH a keringésben szializálódik, glükozilálódik **macro TSH** 150kDa
- Melatoninon keresztül szabályozza az évszakos biológiai ritmusokat



PECH 2026

Macro TSH prevalenciája subclinicus hypothyreosisban

- 2 éven át 681 beteget követett subclinicus hypothyreosis
- Tsh >100 kDa 11 beteg

Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism Naoki Hattori[1], Takashi Ishihara[2], Keiko Yamagami[3], Akira Shimatsu[4] 2015

PECH 2026

Macro TSH prevalenciája subclinicus hypothyreosisban

- 2023 -1599 beteg sublinicus hypothyreosis (TSH> 4,23 mIU/l, norm. fT4)

  941 (nem kezelt) 658 (levothyroxin)
- TSH visszanyerés < 20%
- 4 beteg >150 kDa TSH (neutral ph), savas közegben 28 kDa,
  - (IgA, IgM, IgG,)
  - 3 TPO poz.

PECH 2026

Prevalence and clinical characteristics of macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism

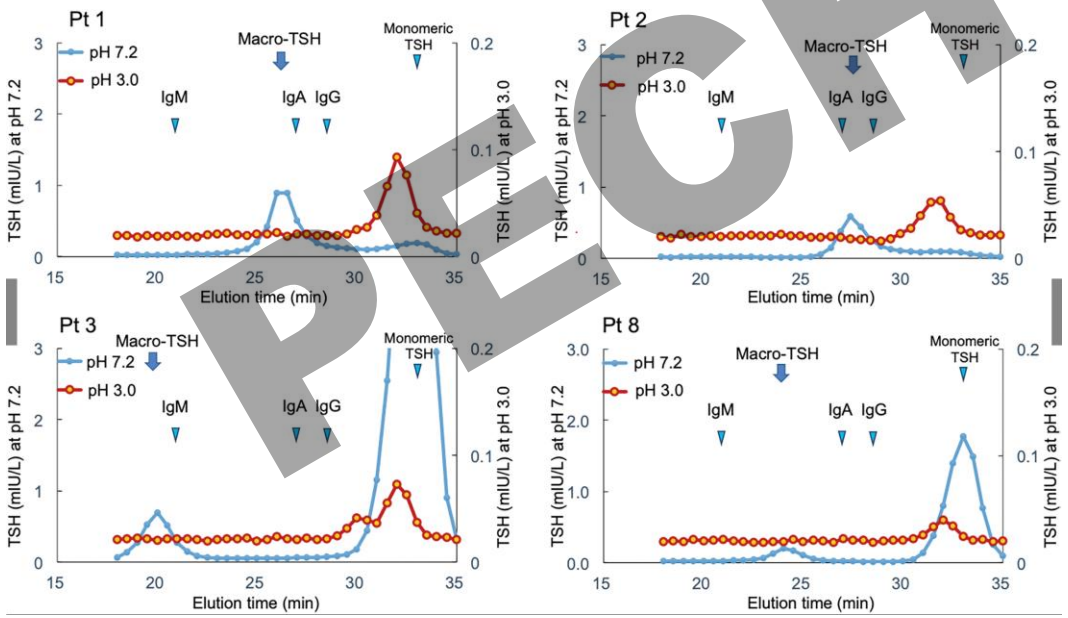
Eijun Nishihara [1], Shuji Fukata [1], Chisako Imamura [1], Mitsuru Ito [1], Mitsushige Nishikawa [1], Akira Miyauchi [1], Takashi Akamizu [1],

Thyroid 2026

Macro TSH prevalenciája subclinicus hypothyreosisban

PÉCH 2026

- 2 év múlva 2 betegnél változás látszott a TSH-ban és a visszanyerési %-ban
- Macro-TSH nem statikus, változhat



Patient	TSH (mIU/L) 1st	TSH (mIU/L) 2nd	TSH recovery by PEG (%) 1st	TSH recovery by PEG (%) 2nd	GFC (TSH peak: min) Neutral (pH 7.2)	GFC (TSH peak: min) Acidic (pH 3.0)
1	**6.19**	**4.81**	**3.5**	**5.4**	26.5	32.0
2	**4.66**	**6.10**	**4.2**	**2.4**	27.5	32.0
3	**49.10**	**14.90**	**8.9**	**19.7**	20.0/33.0	30.0/32.0
8	**17.60**	**5.69**	**19.8**	28.3	24.0/33.0	32.0
Reference intervals	0.61–4.23		20–65			

Dr. Gergely Melinda Makromolekulák az endokrin laboratóriumi diagnosztikában

Követés 18-55 hónap

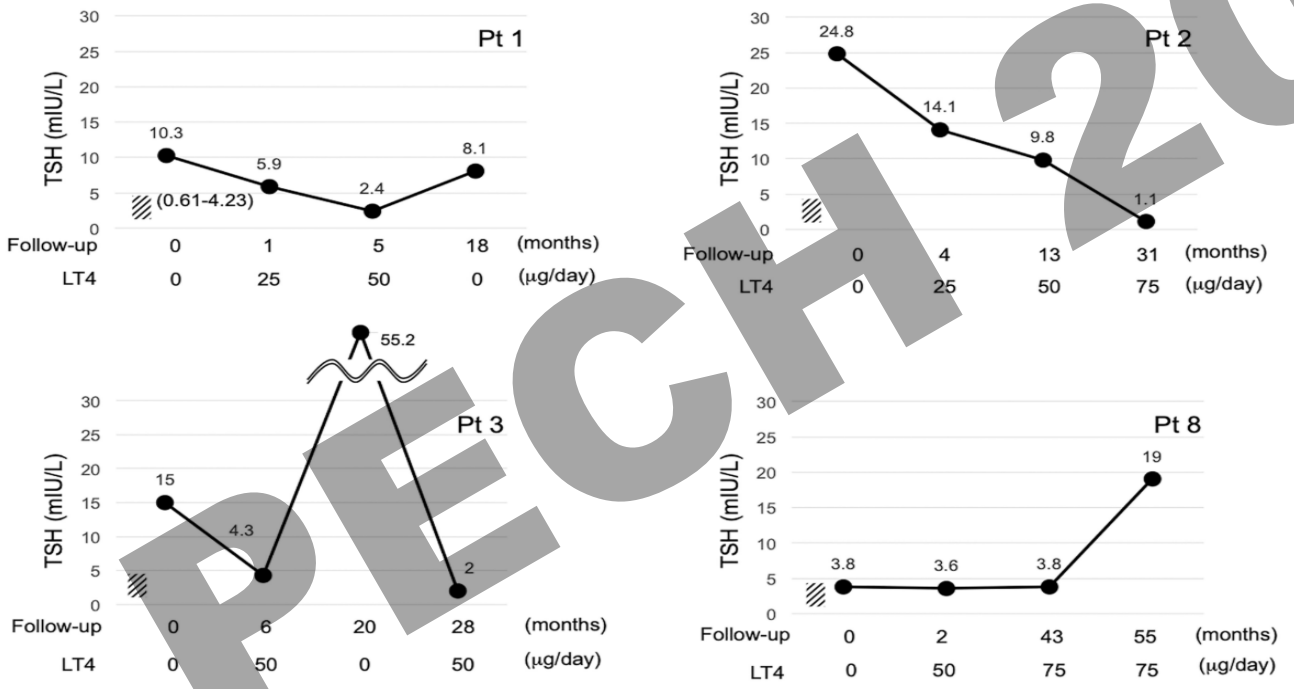


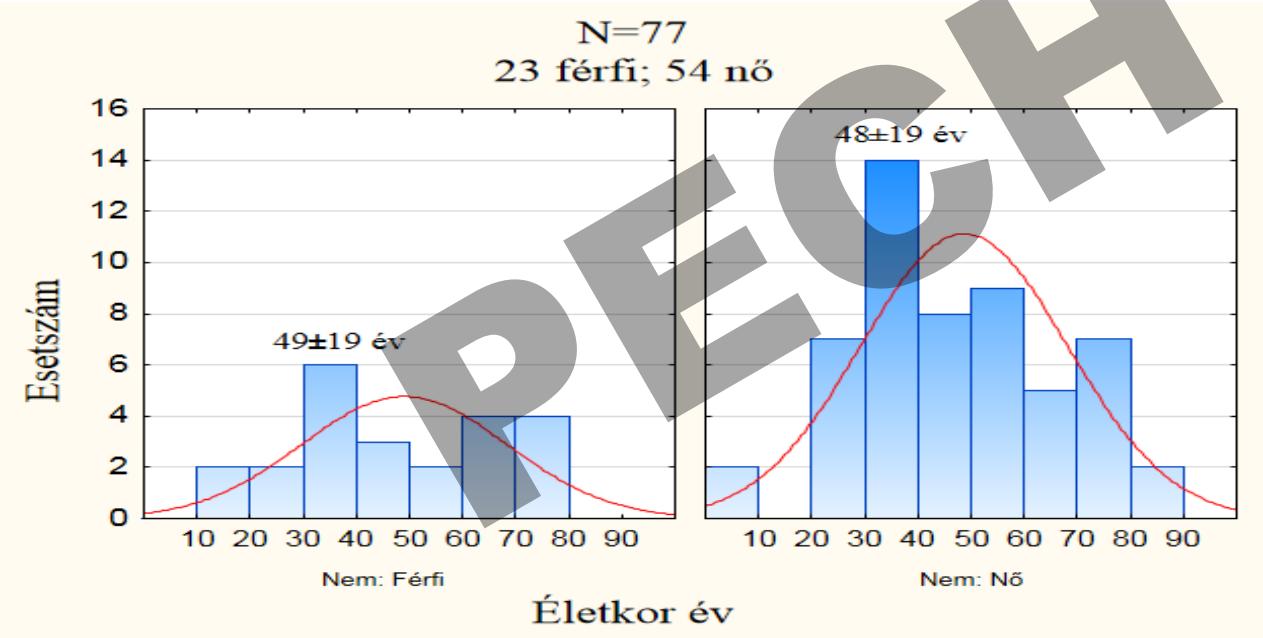
FIG. 3. TSH levels in patients with macro-TSH with or without LT4 replacement therapy. Pt 1, patient #1; Pt 2, patient #2; Pt 3, patient #3; Pt 8, patient #8. Four representative time points are shown during the clinical course of each patient, at which thyroid function had stabilized either during LT4 replacement therapy or without treatment. The horizontal axis represents the time course (months) with the dose of LT4 replacement. LT4, levothyroxine; TSH, thyrotropin.

Thyroxin therápia mellett mérsékelt TSH redukció

PECH 2026

Saját vizsgálat 2014-2015

Esetek életkor és nemek szerinti megoszlásban



77 vizsgált eset

53 euthyreosis

24 hypothyreosis

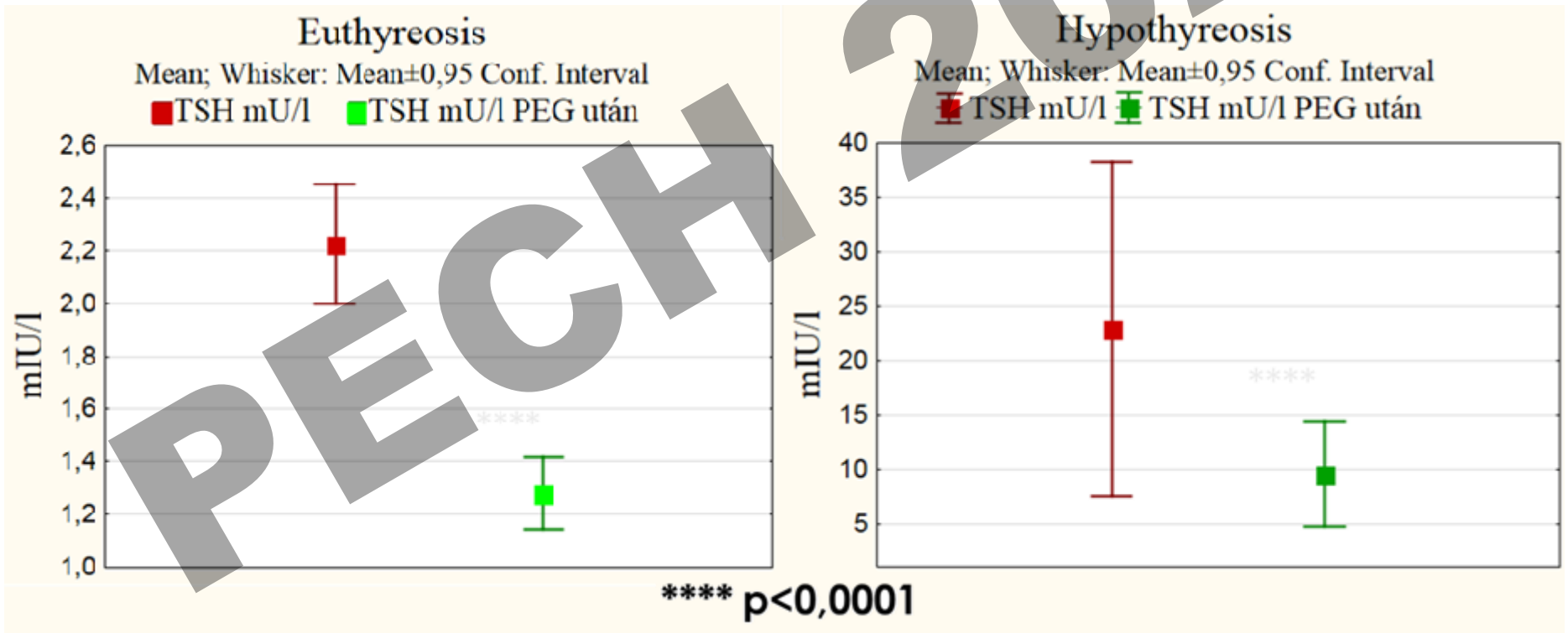
TSH tartomány 15-30 mIU/l

TSH visszanyerés cut off 45 %

Lőcsei Z., Nagy R., Toldy E.

PÉCH 2026

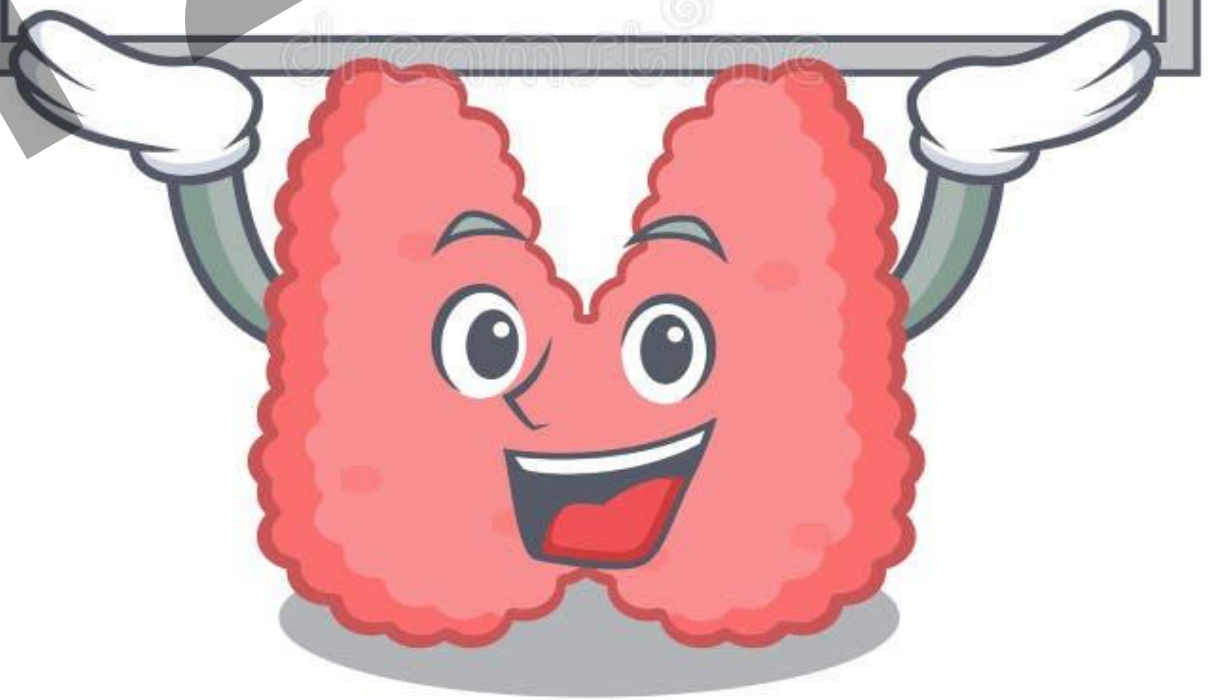
TSH szintek változása PEG kezelés után



PECH 2026

Eredmények

- PEG kezelés után 24 mintából 7 euthyreoid tartományba került
- Követés során sem lettek hypothyreotikusak
- TSH <10 mIU/l (PEG után)



PECH 2026

Mikor gondoljunk rá?

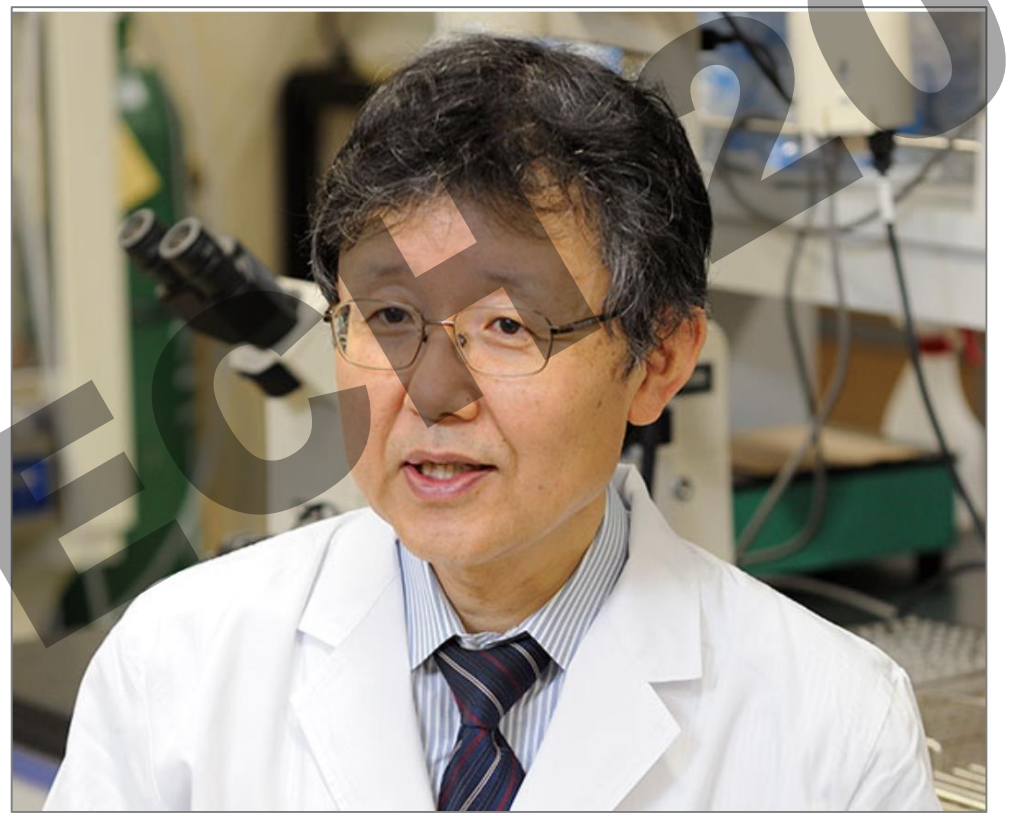
- Ellentmondás a TSH és fT4, fT3 között
- Kezelt hypothyreosis megfelelő compliance mellett nem javul kellő mértékben



PECH 2026

Köszönöm a figyelmet!

PÉCH 2026



Naoki Hattori