

RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

Prolattina e infertilità
Prolactin and infertilityMonica TORELLO ¹*, Romolo M. DORIZZI ²¹U.O. Patologia Clinica, Laboratorio Unico AUSL della Romagna, Pievesestina, Cesena, Forlì-Cesena, Italia; ²SIPMeL, Castelfranco Veneto, Treviso, Italia*Autore di contatto: Monica Torello, U.O. Patologia Clinica, Laboratorio Unico AUSL della Romagna, Pievesestina, Cesena, Italia.
E-mail: monica.torello@auslromagna.it

RIASSUNTO

La prolattina (PRL) è un ormone polipeptidico costituito da 199 aminoacidi dal peso di 23 kDa secreta dalle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore. Tre forme diverse di prolattina sono presenti nel siero umano. La forma monomerica, biologicamente e immunologicamente attiva, è la più rappresentativa (circa l'80% del totale). Sono presenti anche le forme inattive o con bassa attività biologica dimeriche (5-20%) e tetrameriche (0,5-5%). La prolattina favorisce lo sviluppo e la differenziazione della ghiandola mammaria, ma alte concentrazioni sieriche dell'ormone hanno un effetto inibitore sul tessuto ovarico e sulla secrezione ipofisaria delle gonadotropine. L'aumentata produzione di prolattina in gravidanza e nella lattazione dopo il parto è regolata da un aumento degli estrogeni e del testosterone. Tra le principali cause dei disturbi della fertilità vi è l'iperprolattinemia. La corretta determinazione laboratoristica della prolattina gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi di amenorrea, galattorrea, ginecomastia e azoospermia, ma anche nell'oncologia ipofisaria e mammaria.

(Per citare questo articolo: Torello M, Dorizzi RM. Prolattina e infertilità. Riv Ital Med Lab 2022;18:119-24. DOI: 10.23736/S1825-859X.22.00149-9)

ABSTRACT

Prolactin (PRL) is a polypeptide hormone composed of 199 amino acids with a weight of 23 kDa secreted by the anterior pituitary lactotrophs. Three different forms of prolactin are present in human serum. The monomeric form, biologically and immunologically active, is most representative (about 80% of the total). The inactive or low biological activity dimeric (5-20%) and tetrameric (0.5-5%) forms are also present. Prolactin promotes the development and differentiation of the mammary gland, but high serum concentrations of the hormone have an inhibitory effect on ovarian tissue and pituitary secretion of gonadotropins. The increased production of prolactin in pregnancy and lactation after childbirth is regulated by an increase of oestrogen and testosterone. One of main causes of fertility disorders is hyperprolactinemia. The correct laboratory determination of prolactin plays a necessary role in the diagnosis of amenorrhea, galactorrhea, gynecomastia and azoospermia, but also in pituitary and breast cancer.

Key words: Prolactin; Hyperprolactinemia; Infertility.

Introduzione

Il gruppo di Studio in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (GdS-EMM SIPMeL) ha inteso

portare all'attenzione dei colleghi medici, biologi, chimici e tecnici di laboratorio, le principali caratteristiche dei test ormonali per lo studio dell'infertilità con l'obiettivo di una migliore conoscenza dei problemi legati a questa affezione.

In questo contributo vengono descritti la struttura molecolare, la funzione e il significato biologico, gli aspetti clinici e analitici del dosaggio della prolattina e vengono fornite raccomandazioni sul corretto utilizzo di questo marcatore ormonale.

Struttura e caratteristiche molecolari

La prolattina (PRL) è un ormone polipeptidico, costituito da 199 aminoacidi a struttura elicoidale dal peso di 23000 Dalton, codificata da un singolo gene localizzato sul cromosoma 6.¹ La secrezione della PRL da parte delle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore è influenzata da numerose molecole stimolanti e inibenti, la principale delle quali è la dopamina. Il recettore specifico per la PRL è presente in numerosi organi e tessuti; le azioni periferiche di questo ormone sono pertanto molteplici.

Oltre al monomero di PRL da 23 kDa sono presenti in circolazione altre isoforme di PRL, denominati macroprolattina (macro-PRL), costituite da complessi macromolecolari di PRL e autoanticorpi IgG (*'big PRL'*, peso molecolare di 48-56 kDa e *'big big PRL'*, peso molecolare maggiore di 150 kDa).

La prolattina totale circolante comprende di norma il 65-85% di forma monomeric, il 10-20% di *big* e meno del 10% di *'big big PRL'*. La macro-PRL ha un'attività biologica e azione patologica minima, ma è rilevata in modo variabile dagli attuali metodi immunometrici. Le grandi dimensioni di macroPRL riducono la clearance renale e causano un aumento della concentrazione di PRL totale. Questa "iperprolattinemia analitica" può ostacolare la corretta interpretazione dei risultati della misurazione della PRL.

Funzione e significato biologico

Il ruolo più importante e conosciuto della PRL è quello di stimolare la produzione di latte nelle donne dopo il parto. La secrezione di PRL aumenta durante la gravidanza causando l'ingrossamento delle ghiandole mammarie in preparazione dell'allattamento e nel corso dello stesso.

Non solo l'ipofisi secreta la prolattina, ma anche altri tessuti endocrini come la ghiandola mammaria e le cellule del sistema immunitario sono in grado di secernere proteine PRL simili come i lattogeni placentari.²⁻⁴

Nei soggetti sani la concentrazione sierica della PRL è considerata quasi interamente di derivazione ipofisaria, mentre la PRL extrapituitaria svolge una funzione specifica agendo *in loco* per via paracrina/autocrina.⁵

Concentrazioni elevate di PRL:

- sopprimono, durante i primi mesi di allattamento attraverso l'inibizione degli ormoni ipofisari, la ciclicità ovarica, principalmente sopprimendo la secrezione di LH, interrompendo il ciclo mestruale nelle donne che allattano e ostacolando la gravidanza;⁶

- sono presenti anche durante il periodo gestazionale associate a concentrazioni elevate di estradiolo e progesterone e diminuite di FSH.

La PRL agisce su diversi tessuti (cellule adipose, pelle, sistema ematopoietico, linfatico e nervoso), determinando un ampio spettro di funzioni biologiche.⁷⁻¹¹

Utilizzo clinico

Gli ormoni lattogeni giocano un ruolo chiave nella regolazione della funzione riproduttiva. Tra le azioni della PRL c'è quella di stimolare la produzione ovarica di progesterone. Il corretto processo di impianto dell'embrione dipende da una continua secrezione di estrogeni e progesterone da parte del corpo luteo, che richiede una corretta funzionalità endocrina dell'ipofisi.¹² In donne giovani, l'iperprolattinemia è uno dei disturbi endocrini più comuni legati alla funzione ipofisaria. Concentrazioni elevate di PRL riducono la concentrazione di FSH e LH e inibiscono il picco di LH a metà ciclo impedendo la rottura del follicolo indotta dall'hCG con conseguente inibizione dell'ovulazione. L'incremento protratto di prolattina si associa spesso a una riduzione della fertilità o a una vera e propria infertilità. L'iperprolattinemia (iperPRL), definita come la presenza di livelli ematici di PRL al di sopra del limite superiore dell'intervallo di riferimento (tipicamente 24 µg/l nella femmina), è il disordine endocrino più comune dell'asse ipotalamo – ipofisario e la causa più frequente di sterilità anovulatoria. La prevalenza dell'iperPRL varia dallo 0.4% in una popolazione di donne sane al 17% in donne con disturbi riproduttivi.¹³

L'iperprolattinemia si riscontra in pazienti con funzione sessuale e/o riproduttiva anormale o con galattorrea. Concentrazioni ematiche superiori a 500 µg/l, sono compatibili con un adenoma ipofisario secernente prolattina (prolattinoma), mentre concentrazioni inferiori richiedono una diagnosi differenziale che comprende patologie come compressione del peduncolo ipofisario da parte di altre patologie, ipotiroidismo, insufficienza renale, cirrosi, lesioni della parete toracica o iperprolattinemia idiopatica e assunzione di farmaci [es. antipsicotici tipici e atipici, antidepressivi triciclici e anti-mono-amino-ossidasi (MAO), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), antagonisti dei recettori H2 dell'istamina, antiipertensivi come i calcio-antagonisti, oppiacei, cocaina].¹⁴

Caratteristiche preanalitiche

Matrice biologica

La determinazione della PRL può essere eseguita su campioni di siero (usando provette contenenti gel di separazione) e di plasma (usando provette contenenti litio eparina o K3-EDTA).

Modalità di prelievo

Al fine di ottenere risultati accurati, il prelievo deve essere eseguito al mattino preferibilmente dopo tre, quattro ore dal risveglio. È presente infatti un ritmo circadiano di secrezione con valori massimi durante le ore notturne e lento e progressivo calo dei valori sino alle 8:00-10:00 del mattino. Si raccomanda inoltre di evitare l'esercizio fisico e/o la stimolazione dei capezzoli nella mezzora che precede il prelievo.^{15, 16}

Variabilità biologica preanalitica

I livelli fisiologici di PRL subiscono delle variazioni che sono il risultato di diverse componenti individuali, etniche, ambientali e patologiche. La variabilità biologica è influenzata da fattori, come l'assunzione di farmaci, malattie sistemiche e/o diencefalo-ipofisarie o della parete toracica. L'identificazione di queste variabili è un prerequisito importante per il corretto uso diagnostico del dato di laboratorio.

Prima della pubertà la concentrazione della prolattina nel maschio e nella femmina non presenta differenze mentre dopo la pubertà è più elevata nella femmina per la stimolazione estrogenica.

Trasporto

Non necessita di particolari attenzioni oltre a quelle standard previste dalle raccomandazioni delle linee guida per il trasporto del materiale biologico.¹⁷

Conservazione del campione. I campioni sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore, a temperatura di 2-8 °C per 14 giorni, a -20 °C per 6 mesi. Sono da evitare cicli di congelamento/scongelo.¹⁸

Caratteristiche analitiche

Evoluzione dei metodi di misura

Come la maggior parte degli esami di laboratorio, anche la misura della PRL ha avuto negli anni un'evoluzione, passando dalla chemiluminescenza in campioni di urina all'immunometria in campioni di sangue.¹⁹

Metodiche in uso (metodo di riferimento, standard internazionale di riferimento, principi di misurazione)

Gli attuali metodi per la determinazione della PRL sono immunometrici a *sandwich* e si basano su due anticorpi diretti verso parti diverse della molecola di PRL: uno degli anticorpi è legato ad una fase solida e l'altro a un tracciatore, che può essere chemiluminescente, fluorescente, enzimatico e, sempre più di rado, isotopico. I metodi oggi maggiormente utilizzati sono quelli adattati a strumentazione automatica: raggiungono un limite di rivelabilità più basso (0,2-1,0 µg/l), una maggiore precisione (con un coefficiente di variazione, CV analitico intra- e inter-assay inferiore al 10%) ed una maggiore specificità (con una reazione crociata con il GH < 0,05%).

Interferenze nel dosaggio

Il valore della prolattina deve tenere conto dei seguenti fattori: lo stress da prelievo, la presenza di macroprolattina, l'effetto gancio, l'interferenza da biotina e l'interferenza da anticorpi endogeni. Al fine di escludere una iperprolattinemia dovuta allo stress da venopuntura, si eseguono tre prelievi seriati a distanza di 20 o 30 minuti (tempi 0, +20/+30 e +40/+60 minuti) con ago a dimora e mantenendo la pervietà della vena con infusione di soluzione fisiologica.

La principale forma di PRL circolante (PRL monomerica) è costituita da una catena singola di 199 aminoacidi di PM 23 kDa, anche se esistono delle varianti della PRL, la maggioranza delle quali è rappresentata da isoforme ad alto peso molecolare (PM). Queste molecole sono state classificate, mediante filtrazione su gel, in 'big-PRL' (PM=50 kDa) e "big-big-PRL" (PM>150 kDa). La 'big-PRL' sembra possa derivare da dimerizzazione della PRL monomerica o da legame della PRL monomerica con altre componenti sieriche quali una PRL-binding protein, analoga alla componente extracellulare del recettore della PRL, similmente a quanto riportato per la proteina plasmatica legante il GH. La "big-big-PRL" può essere costituita da un complesso PRL monomerica - IgG anti-PRL oppure da PRL monomerica e immunoglobuline. L'eterogeneità molecolare delle diverse isoforme di PRL presenti in circolo (monomerica, "big-PRL" e "big-big-PRL") è la base dei risultati considerevolmente diversi dei metodi disponibili: tutte le isoforme identificate possiedono, infatti, una certa immunoreattività, anche se in misura minore (monomerica: >75%, "big-PRL": <20%, "big-big-PRL": <5%), mentre l'attività biologica è assente o molto ridotta. Il problema di maggiore rilevanza per quanto riguarda la determinazione della PRL, è quello della cosiddetta "macroprolattinemia", che si intende come presenza di "big-

bRL” e di “big-big-PRL” in circolo. “big-PRL” e “big-big-PRL” si accumulano in circolo e sono riconosciute, anche se in misura molto diversa, dalle comuni metodiche immunometriche di misura, determinando valori di PRL elevati. La presenza di “big-PRL” e “big-big-PRL” rappresenta la principale causa di variabilità fra i metodi di determinazione della PRL, data la marcata differenza di sensibilità di ogni singolo sistema immunometrico verso queste molecole. Il rilievo in circolo di concentrazioni aumentate di PRL dovute a prevalente presenza di “big-big-PRL” (macroprolattina) è un fenomeno che continua a presentarsi utilizzando alcuni kit in commercio, anche se meno frequentemente rispetto al passato. La presenza di isoforme macro-molecolari della PRL è stata identificata originariamente con la cromatografia su gel, una metodica costosa e che richiede lunghi tempi di analisi. La metodica più comunemente usata nella pratica dalla maggior parte dei laboratori clinici, in quanto economica e rapida, è la precipitazione con polietilenglicole (PEG 6000): si aggiunge PEG 6000 diluito al 25% al siero del campione in un rapporto 1:1 e la miscela viene quindi centrifugata. Il PEG diluito al 12,5% (come nella miscela finale) precipita le proteine seriche con PM>100 kDa. La PRL monomerica viene quindi misurata sul sovrantante, libero da “big-big-PRL”, ma non da “big-PRL”, e la concentrazione moltiplicata per 2, per compensare l’iniziale diluizione 1:1 del siero con il PEG. Si calcola quindi il recupero di PRL monomerica dopo precipitazione con PEG [(PRL monomerica nel supernatante/ PRL totale nel siero non trattato) * 100]: un valore <40% indica una presenza prevalente di macroprolattina; recuperi fra 40 e 60% indicano presenza variabile di macroprolattina; un valore >60% indica la prevalente presenza di PRL monomerica. Alla luce di queste considerazioni, la ricerca di macroprolattina è obbligatoria in tutti i campioni con iperprolattinemia, in cui il contesto clinico non è indicativo della presenza di iperprolattinemia e in cui la determinazione è eseguita con un metodo che risente molto della presenza di macroprolattina.

È inoltre importante che il clinico e il laboratorista abbiano ben presente che la determinazione della PRL presenta ancora la possibilità di essere influenzata dall’effetto gancio (*hook* nella letteratura anglosassone): questo fenomeno si verifica quando grandi quantità di antigene sono cimentate con l’anticorpo impiegato come reagente. In alcuni casi la presenza di un eccesso di antigene satura tutti i siti di legame su entrambi gli anticorpi (uno di cattura e l’altro rivelatore, specifici per epitopi diversi della molecola di PRL), impedendo quindi la formazione del *sandwich* (in questo tipo di metodo l’antigene si viene a

trovare in mezzo ai due anticorpi), con una lettura falsamente bassa delle concentrazioni di PRL. I metodi attuali sono molto meno sensibili a tale effetto rispetto al passato, ma l’adenoma PRL-secernente, in cui possono essere presenti nel campione concentrazioni estremamente elevate di PRL, rappresenta una delle cause più frequenti di tale artefatto. L’unico rimedio a tale problema è la tempestiva segnalazione da parte del clinico del sospetto e l’immediata attuazione da parte del laboratorista di diluizioni adeguate del campione per confermare o escludere la presenza di effetto gancio.^{16, 20, 21}

La biotina nel sangue di pazienti che assumono medicinali a base di biotina (>5 mg/die) può interferire con i metodi di analisi che si basano sull’interazione streptavidina-biotina, usati comunemente per la misurazione della PRL, causando errori clinicamente significativi. A seconda della metodica impiegata, i risultati possono essere falsamente aumentati o falsamente diminuiti. Ciò può comportare un’errata diagnosi o una gestione inappropriata del paziente. I produttori delle strumentazioni interessate da tale interferenza raccomandano che il prelievo di sangue sia eseguito dopo almeno 8 ore dall’ultima somministrazione di biotina, e prudenzialmente dopo 48 ore.²²

La presenza di anticorpi endogeni ed eterofili come gli Human Anti-Mouse Antibodies (HAMA) rappresenta un’altra forma di interferenza per il dosaggio della PRL. In base al sito dell’interferenza si possono determinare falsi positivi o falsi negativi. Quando la clinica e il risultato laboratoristico sono discordanti, deve essere valutato il sospetto della presenza di anticorpi interferenti. Sarà necessario, in questo caso, effettuare un pretrattamento con reagenti in grado di bloccare gli anticorpi interferenti prima di eseguire il dosaggio della PRL oppure utilizzare un sistema analitico differente che risenta poco o nulla della presenza di questi ultimi.²³

Caratteristiche postanalitiche

Refertazione

L’unità di misura impiegata nella refertazione della PRL è µg/l; più raramente è usata mUI/l e il fattore di conversione è 21,2 (per i metodi che utilizzano lo standard WHO 84/500 21,2 mUI/l=1 µg/l). Nella femmina il limite superiore di riferimento per i diversi metodi è intorno a 20-24 µg/l e nel maschio è più basso. I valori compresi tra il limite superiore di riferimento e 100 µg/l sono accompagnati in alcuni laboratori dal commento: *Si consiglia l’esecuzione di prelievi seriati*. In alcuni laboratori i referti dei prelievi seriati non contengono nessun commento se nessun valore supera

TABELLA I.—Principali produttori di saggi immunometrici per la determinazione della prolattina.

Produttore	Reagente	Tecnica	Strumentazione
Roche Diagnostics	Prolattina II	ECLIA	Elecsys/Modular
Tosoh	Prolattina F-P stat	EIA	AIA 360/AIA 600II
Abbott	Prolattina	CMIA	Architect/Alinity/AxSym
Siemens Healthineers	ADVIA Prolattina	CMIA	Centaur/Atellica/Dimension/Immulite
Thermo Scientific DASIT	BRAHMS Prolattina	TRACE	Kryptor
Beckman Coulter	Access 2 Prolattina	CMIA	Dxl
Biomerieux	Prolattina	CMIA	Vidas
DiaSorin	Prolattina	CMIA	Liaison
Ortho Diagnostics	Prolattina	CMIA	Vitros
Fujirebio	G Prolattina	CLIA	Lumipulse
Snibe	Prolattina	CLIA	Maglumi

ECLIA: saggio immunometrico in elettrochemiluminescenza; EIA: saggio immunoenzimatico; CLIA: saggio immunometrico in chemiluminescenza; CMIA: saggio immunometrico a microparticelle chemiluminescenti; TRACE: Time Resolved Amplified Cryptate Emission.

il limite superiore di riferimento e se il primo valore lo supera ma i successivi rientrano nell'intervallo di riferimento. Se i tre risultati rimangono elevati, è opportuna la ricerca della macroPRL e viene refertato il valore numerico, con la relativa percentuale, che ha come limite di riferimento >40%. Per la PRL monomerica i limiti di riferimento sono <18 µg/l per le femmine e <12 µg/l per il maschio.

Disponibilità di mercato

Tutte le metodiche automatizzate maggiormente diffuse in Italia rispettano i requisiti di legge e dispongono dalla marcatura CE. In Tabella I sono elencati i principali produttori.²⁴

Raccomandazioni del GdS-EMM

Raccomandazione 1

Per la diagnosi di iperprolattinemia si raccomanda la singola determinazione della prolattina nei casi in cui il prelievo non abbia comportato stasi venosa prolungata, non siano stati assunti farmaci che ne aumentino la concentrazione e la clinica sia coerente con un valore fortemente aumentato.^{25, 26}

Raccomandazione 2

Si raccomanda di eseguire lo screening per le forme di MacroPRL in tutti i campioni in cui la prolattina superi il limite superiore di riferimento.^{15, 27}

Raccomandazione 3

Lo screening per le forme di MacroPRL può essere eseguito utilizzando la precipitazione con PEG, una metodica adeguata per la pratica clinica, anche se non metodo di riferimento.²⁸

Raccomandazione 4

Quando è eseguita la precipitazione con PEG, il referto deve contenere la concentrazione misurata dopo precipitazione e la percentuale.

Raccomandazione 5

Tutti i laboratori devono essere in grado di ricercare gli HAMA e l'effetto gancio in modo da chiarire quadri dubbi nella determinazione della prolattina.

Raccomandazione 6

Ogni referto di prolattina deve riportare il metodo impiegato per la determinazione.

Bibliografia

1. Truong AT, Duez C, Belayew A, Renard A, Pictet R, Bell GI, *et al.* Isolation and characterization of the human prolactin gene. *EMBO J* 1984;3:429–37.
2. Lkhider M, Delpal S, Bousquet MO. Rat prolactin in serum, milk, and mammary tissue: characterization and intracellular localization. *Endocrinology* 1996;137:4969–79.
3. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996;17:639–69.
4. Yu-Lee LY. Molecular actions of prolactin in the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;215:35–52.
5. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of prolactin. *Reproduction* 2007;133:361–9.
6. Diaz S, Seron-Ferre M, Croxatto HB, Veldhuis J. Neuroendocrine mechanisms of lactational infertility in women. *Biol Res* 1995;28:155–63.
7. Trott JF, Vonderhaar BK, Hovey RC. Historical perspectives of prolactin and growth hormone as mammogens, lactogens and galactagogues—agog for the future! *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008;13:3–11.
8. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523–631.
9. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med* 2019;8:2203.

10. Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine* 2017;57:199–213.
11. Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: Extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol Endocrinol* 2014;28:622–33.
12. Binart N, Helloco C, Ormandy CJ, Barra J, Clément-Lacroix P, Baran N, *et al.* Rescue of preimplantatory egg development and embryo implantation in prolactin receptor-deficient mice after progesterone administration. *Endocrinology* 2000;141:2691–7.
13. Crosignani PG. Management of hyperprolactinemia in infertility. *J Reprod Med* 1999;44(Suppl):1116–20.
14. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, *et al.* Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012;1:33.
15. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, *et al.*; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273–88.
16. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:9–22.
17. Miconi V, Brando B, Clerici P, Crivelli F, Curcio F, Giardini R, *et al.* The transport of biological materials: a proposal from the Italian Federation of Societies of Laboratory Medicine (FISMeLab). *Riv Ital Med Lab* 2019;15:70–82.
18. Tietz NW. Clinical guide to laboratory. Fourth Edition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2006.
19. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: an update on physiology and current analytical issue. *Clin Biochem Rev* 2018;39:3–16.
20. Attanasio R, Castello R, Dorizzi R, Ferone D, Vito Giagulli V, Andrea Lenzi L, *et al.* Manuale per valutazione e inquadramento delle patologie gonadiche. Milano: AME 2009.
21. Petersenn S, Giustina A. Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. *Pituitary* 2020;23:1–2.
22. Dorizzi RM. Biotin and interferences in immunoassays; problems and opportunities. *Riv Ital Med Lab* 2017;13:1–9.
23. Aliberti L, Gagliardi I, Dorizzi RM, Pizzicotti S, Bondanelli M, Zattelli MC, *et al.* Hyperprolactinemia: still an insidious diagnosis. *Endocrine* 2021;72:928–31.
24. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, *et al.* Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265–73.
25. Tanner MJ, Hadlow NC, Wardrop R. Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:321–4.
26. Hu Y, Ding Y, Yang M, Xiang Z. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:838–42.
27. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:506–10.
28. Romijn JA. Hyperprolactinemia and prolactinoma. *Handb Clin Neurol* 2014;124:185–95.

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

Studi condotti su esseri umani e animali.—L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

Consenso informato.—Per questo tipo di studio non è richiesto il consenso informato.

Contributi degli autori.—Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione finale del manoscritto.

Pubblicato online: 21 luglio 2022. - Accettato: 8 luglio 2022. - Ricevuto: 22 giugno 2022.