

Hiperprolaktynemia

Prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu



Wstęp

Hiperprolaktynemia jest najczęstszym zaburzeniem hormonalnym u młodych kobiet. Rozpoznawana jest często w czasie diagnostyki niepłodności. Stanowi przyczynę około jednej trzeciej przypadków wtórnego braku miesiączki. Mianem hiperprolaktynemii u kobiet określa się utrwalony wzrost stężenia prolaktyny (PRL) w surowicy powyżej 20 µg/L (400 mU/L). W przypadku stwierdzenia hiperprolaktynemii badanie należy powtórzyć, gdyż jednorazowe oznaczenie stężenia PRL ma ograniczoną wartość diagnostyczną, z uwagi na możliwy wpływ wielu czynników.

Etiologia

Przyczyną hiperprolaktynemii może być stosowanie leków wpływających na wydzielanie dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Są to najczęściej leki uspokajające, antypsychotyczne, niektóre przeciwwrzdowe, a także estrogeny. Hiperprolaktynemia może być następstwem niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, niewydolności wątroby. Okresowy wzrost stężenia PRL w surowicy krwi obserwuje się w czasie snu, ciąży, laktacji, w odpowiedzi na stres, wysiłek fizyczny, w trakcie drażnienia brodawek piersi czy orgazmu. Fizjologicznie, wydzielanie prolaktyny jest większe w fazie lutealnej niż w fazie folikularnej cyklu miesiączkowego. Patologiczny, przetrwały wzrost wydzielania PRL spowodowany jest jednak często organiczną chorobą OUN, w postaci guza okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydzielającego PRL (**prolaktynoma**), guza mieszanego – wydzielającego oprócz PRL inne hormony przysadkowe, lub guza nieczynnego hormonalnie, ale zaburzającego wydzielanie dopaminy poprzez ucisk okolicy lejka przysadki lub podwzgórza (**pseudoprolaktynoma**). Gruczolaki przysadki występują stosunkowo rzadko, ale **prolaktynoma** są wśród nich najczęstsze, stanowiąc 40–45% wszystkich guzów. Guzy przysadki wydzielające PRL dzielimy w zależności od rozmiarów na **mikro-** (o średnicy <10 mm) i **makroprolaktynoma** (średnica ≥10 mm). Wysokie stężenia PRL (>250 µg/L w warunkach podstawowych) przemawiają za rozpoznaniem **prolaktynoma**, jednak rozstrzygające jest zawsze badanie obrazowe: jądrowy rezonans magnetyczny (MR) z kontrastem lub wysokiej rozdzielczości tomografia komputerowa (TK). W dobie dostępności badań obrazowych testy stymulacyjne (z metoklopramidem czy TRH) mają ograniczoną przydatność. Jako czynnościową hiperprolaktynemię określa się stany spontanicznych zwyzek lub okresowego podwyższenia stężenia prolaktyny, występujące u osoby bez gruczolaka ani danych klinicznych wskazujących na uszkodzenie podwzgórza lub szypuły przysadki.

Patogeneza i objawy kliniczne

Najczęstszymi objawami hiperprolaktynemii są zaburzenia miesiączkowania o typie *oligo-* i *amenorrhoea* z mlekotokiem (80%), cykle anowulacyjne, obniżone libido, hirsutyzm, przybór masy ciała. Zwykle towarzyszy im niepłodność. Są to objawy hipogonadyzmu hipogonadotropowego w przebiegu hiperprolaktynemii.

Inne objawy, takie jak bóle głowy czy ubytki pola widzenia, związane z masą guza uciskającą na skrzyżowanie wzrokowe, pojawiają się jedynie w przypadku dużych guzów okolicy przysadkowo-podwzgórzowej. Przyjmuje się, że hiperprolaktynemia prowadzi do zaburzenia pulsacji hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), hamuje również wpływ estradiolu (E₂) na przysadkę mózgową, przez co maleją zarówno częstość, jak i amplituda pulsów lutropiny (LH). Podobnie, redukowany jest przedowulacyjny wyrzut LH, obniża się także stężenie E₂ w surowicy krwi. Hipogonadyzm w przebiegu hiperprolaktynemii jest przyczyną zachwiania równowagi między procesami resorpcji i tworzenia kości, z przewagą aktywności resorpcyjnej, sprzyjając niekorzystnym procesom metabolicznym w kości. Prowadzi to w następstwie do rozwoju osteoporozy i zwiększonego zagrożenia złamaniami. Potwierdzono też zwiększoną częstość złamań kości u chorych z *prolaktynoma*.

Leczenie

Zasadniczym sposobem leczenia hiperprolaktynemii jest farmakoterapia z użyciem agonistów receptorów dopaminowych (bromokryptyna, lizuryd, pergolid, chinagolid, kabergolina). Celem terapii jest normalizacja stężenia PRL, co powoduje:

- **ustąpienie objawów hiperprolaktynemii,**
- **przywrócenie miesiączek,**
- **ustąpienie mlekotoku,**
- **możliwość zajścia w ciążę.**

W przypadku guzów przysadki, zwłaszcza dużych, celem staje się dodatkowo zahamowanie wzrostu guza i redukcja lub całkowite zniesienie objawów wynikających z rozmiarów i masy guza.

Leczenie hiperprolaktynemii w każdym przypadku powinno być przyczynowe. W hiperprolaktynemii polekowej wskazane jest rozważenie odstawienia leku powodującego hiperprolaktynemię. Przy braku możliwości odstawienia lub zmiany leku indukującego wydzielanie prolaktyny, podjęcie decyzji o leczeniu farmakologicznym (zastosowanie agonistów receptora dopaminowego D₂) powinno być oparte na weryfikacji czy występują objawy kliniczne wymagające terapii. W przypadku stwierdzenia u kobiety hipogonadyzmu, można rozważyć zastosowanie substytucji hormonalnej (estrogeny/gestageny) celem przywrócenia krwawień miesięcznych. Leczenie hiperprolaktynemii czynnościowej uzależnione jest od nasilenia towarzyszących jej objawów klinicznych. W leczeniu **prolaktynoma** stosuje się farmakoterapię, leczenie operacyjne (metodą przezklinową lub transkranialną) i rzadko radioterapię.

Terapię agonistami dopaminy powinno się rozpoczynać od małych dawek zażywanych po wieczornym posiłku, stopniowo zwiększając je do najmniejszej skutecznej terapeutycznie dawki. Leki z grupy agonistów dopaminy efektywnie redukują hiperprolaktynemię, zmniejszają rozmiary guza, przywracają prawidłową funkcję gonad i są z reguły dobrze tolerowane przez pacjentów. W niektórych przypadkach kilkuletniej terapii farmakologicznej hiperprolaktynemii w przebiegu **mikroprolaktynoma**, można spróbować odstawić lek, pod kontrolą objawów klinicznych i stężenia PRL. Natomiast u pacjentek z **makroprolaktynoma** leczenie farmakologiczne powinno być stosowane do końca życia, w minimalnej dawce zapewniającej prawidłowy poziom PRL i zmniejszenie objętości guza. Oporność na leki zdarza się bardzo rzadko i dotyczy niemal wyłącznie bardzo dużych lub złośliwych guzów. Objawy niepożądane pod postacią zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, wymioty, zaparcia), hipotonii ortostatycznej, zawrotów głowy, wycieku z nosa są rzadkie i stopniowo ustępują w trakcie leczenia. W rzadkich przypadkach objawy niepożądane bywają nasilone na tyle, że pacjentka z ich powodu rezygnuje z leczenia farmakologicznego.

Najczęściej stosowanym lekiem jest bromokryptyna (Bromergon, Bromocorn, Parlodel). Pożądany efekt terapeutyczny pod postacią normoprolaktynemii (60–100% leczonych), zmniejszenia objętości guza (70–90% leczonych) i przywrócenia prawidłowej funkcji gonad osiąga się w większości przypadków przy dawce 1,25–20 mg/dobę. Pierwsze efekty leczenia są zauważalne już po kilku dniach, ale na pełny efekt terapeutyczny (w szczególności na zmniejszenie się masy guza) trzeba czekać kilka miesięcy. Bromokryptyna stosunkowo najczęściej w swojej grupie powoduje działania niepożądane. Około 10–20% pacjentek jest częściowo lub całkowicie opornych na działanie leku.

W przypadku pojawienia się działań niepożądanych lub oporności w trakcie leczenia hiperprolaktynemii bromokryptyną, alternatywą terapeutyczną mogą być:

- **kabergolina** (Dostinex: 1–2x/tydzień w dawce 0,5–2 mg/tydzień),
- **chinagolid** (Norprolac: stosowany 1x/dobę w dawce 75–300 µg).

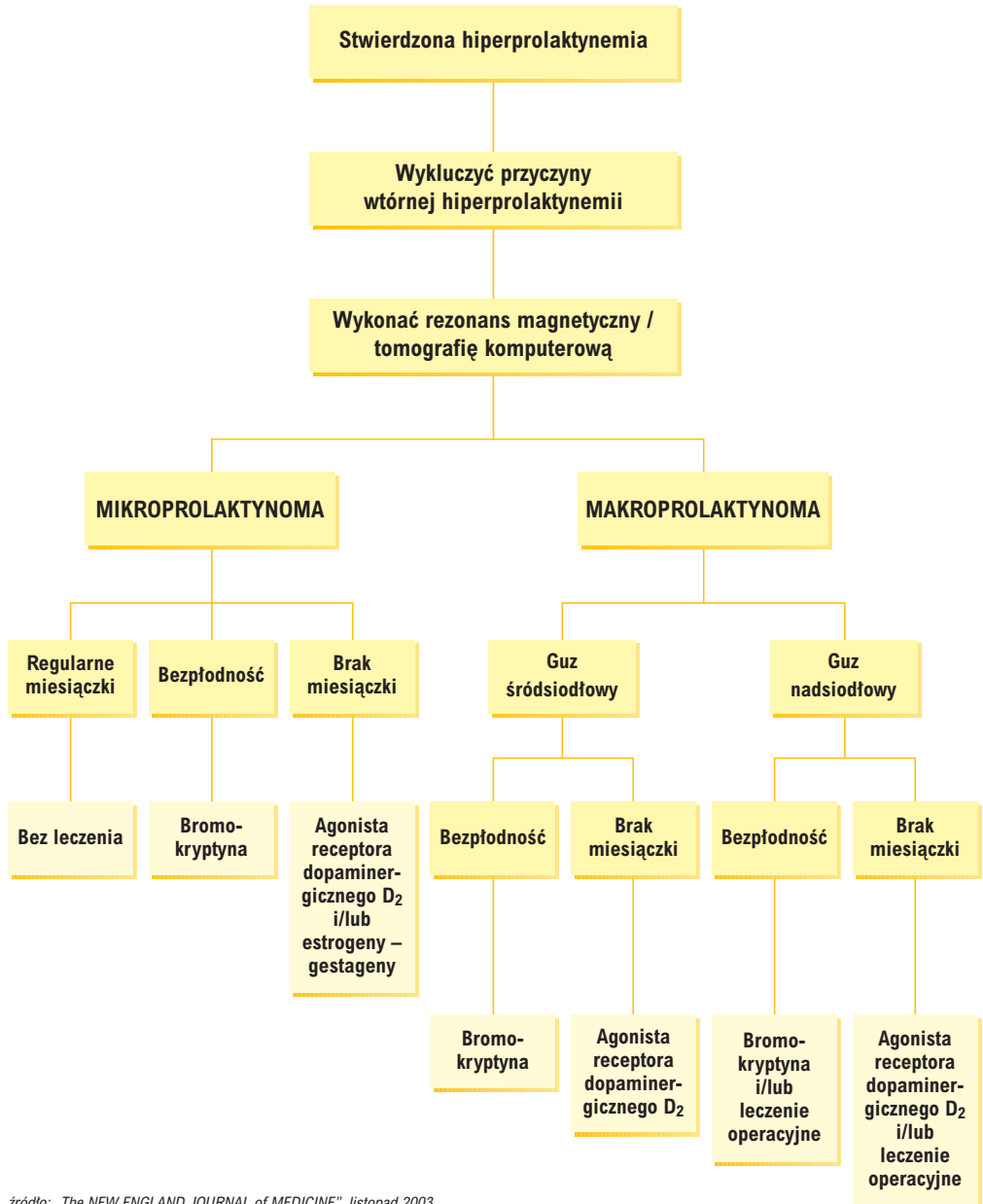
Kabergolina jest wygodniejsza w stosowaniu, ma wyższy wskaźnik skuteczności i powoduje znacznie rzadziej i mniej nasilone działania niepożądane niż bromokryptyna. Chinagolid przewyższa bromokryptynę mniejszą częstością i ciężkością występowania działań niepożądanych oraz mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia oporności na leczenie.

U pacjentek z **prolaktynoma** leczonych agonistami receptorów dopaminowych poziom PRL należy oceniać co 6 miesięcy. Badanie obrazowe (rezonans magnetyczny przysadki) i badanie pola widzenia powinno wykonywać się początkowo co 1–2 lata, a następnie co 3–5 lat oraz w każdym przypadku stwierdzenia znacznego wzrostu poziomu PRL w surowicy krwi.

Leczenie operacyjne może być rozważane w przypadkach dużej dynamiki wzrostu guza, zagrożenia utratą wzroku lub u pacjentek, które nie tolerują farmakoterapii albo gdy jest ona nieskuteczna. Z uwagi na duży odsetek wznów pooperacyjnych, wskazania do zabiegu chirurgicznego **prolaktynoma** powinny być zawsze starannie wyważone.

Szczególną grupę osób z **prolaktynoma** stanowią kobiety, które planują ciążę lub są w ciąży. Jak dotychczas nie udowodniono, by częstość poronień, porodów przedwczesnych czy opóźnionych lub wystąpienia wrodzonych wad u dzieci była większa u kobiet z **prolaktynoma**, niż w grupie kobiet zdrowych. Ciąża wiąże się jednak z pewnym ryzykiem zwiększenia masy i objętości guza. Nagły wzrost guza może spowodować pojawienie się szeregu objawów – silnych bólów głowy, zaburzeń lub utraty widzenia, moczówki prostej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów jest większe w przypadku **makroprolaktynoma** (15–25%), stąd u tych pacjentek przed planowaną ciążą powinno rozważyć się zabieg operacyjny usunięcia guza lub przynajmniej zmniejszenia jego masy. W przypadku **mikroprolaktynoma** ryzyko zwiększenia masy guza jest małe (<5%), więc operacja neurochirurgiczna nie jest wskazana. Mimo, że dotychczas nie udowodniono szkodliwego wpływu agonistów dopaminy zarówno na przebieg ciąży, poród, jak i płód, to jednakże leki te powinno odstawić się **natychmiast** po rozpoznaniu ciąży. W trakcie ciąży, w każdym trymestrze oraz w razie pojawienia się niepokojących objawów, powinno oznaczyć się stężenie PRL oraz wykonać badanie pola widzenia. Stwierdzenie symptomów wzrostu guza obliuguje do zastosowania odpowiedniej terapii, tj. leczenia farmakologicznego lub operacji chirurgicznej, w zależności od stopnia nasilenia objawów. W leczeniu farmakologicznym zaleca się stosowanie bromokryptyny lub chinagolidu, głównie ze względu na ich krótki okres działania (kabergolina działa kilka dni). Szybki wzrost guza do dużych rozmiarów i zawał przysadki są wskazaniem do zabiegu operacyjnego, przy czym metodą z wyboru jest tu zabieg metodą transsfenoidalną, tj. z dostępu przez zatokę klinową. Po porodzie zalecane jest wykonanie badań obrazowych i kontrola stężenia PRL.

Schemat diagnostyki i terapii hiperprolaktynemii



Hiperprolaktynemia – zasady diagnostyki i terapii

Najczęstsze przyczyny	Leki wpływające na wydzielanie dopaminy Inne zaburzenia hormonalne Guzy przysadki Czynnościowa
Objawy kliniczne	Zaburzenia miesiączkowania Mlekotok Niepłodność
Diagnostyka laboratoryjna	PRL >20 µg/L
Diagnostyka obrazowa	Rezonans magnetyczny przysadki z kontrastem (MR) Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TK)
Leczenie przyczynowe	Bromokryptyna 1,25–20 mg/d, 1–3 razy dziennie Kabergolina 0,5–2,0 mg, 1–2 razy w tygodniu Chinagolid 75–300 µg, 1 raz dziennie Operacja guza przysadki
Leczenie objawowe	Estrogeny/gestageny
Monitorowanie terapii	Ocena objawów klinicznych Badanie stężenia PRL Ocena pola widzenia Badanie obrazowe (MR/TK) przysadki