

Received: 2004.12.01  
Accepted: 2005.01.21  
Published: 2005.02.08

## Hiperprolaktynemia: przyczyny, objawy kliniczne i możliwości terapeutyczne

### Hyperprolactinemia: etiology, clinical symptoms, and therapy

**Marcin Kałużny, Marek Bolanowski**

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

#### Streszczenie

Hiperprolaktynemia jest jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych. Jej istotne objawy kliniczne ograniczają się do hipogonadyzmu, wyrażającego się zaburzeniami płodności, miesiączkowania (typu oligo-, amenorrhea) u kobiet a obniżeniem potencji, libido i płodności u mężczyzn oraz zaburzeń gęstości kości (osteopenia, osteoporoza) i mlekotoku. Hiperprolaktynemia jest najczęściej pochodzenia polekowego lub organicznego (guz przysadki – prolaktynoma). Różnicowanie tych dwóch przyczyn jest bardzo ważne zarówno z punktu widzenia decyzji terapeutycznych, jak i rokowniczych. W leczeniu stanów hiperprolaktynemii znajdują zastosowanie agonści receptora dopaminowego typu D<sub>2</sub>, które to leki mają udowodnioną dużą skuteczność terapeutyczną, u znacznej większości pacjentów powodują normalizację stężenia prolaktyny (PRL) w surowicy krwi, zmniejszenie rozmiarów guza przysadki wydzielającego PRL, zniesienie objawów związanych z hiperprolaktynemią i samym guzem przysadki. Z tego względu są one leczeniem pierwszego rzutu w przypadku prolaktynoma. Zabieg neurochirurgiczny stosuje się w leczeniu guzów przysadki przy braku wyników leczenia farmakologicznego, nietolerancji lub oporności na leki, dużych guzów z pojawieniem się „objawów uciskowych” związanych z tzw. efektem masy guza, dużej dynamice wzrostu guza oraz makroprolaktynoma u kobiet planujących ciążę. Radioterapia jest stosowna głównie jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego.

#### Słowa kluczowe:

prolaktyna • hiperprolaktynemia • prolaktynoma • agonści dopaminy

#### Summary

Hyperprolactinemia is one of the most common endocrinological disorders. The main clinical symptoms are limited to hypogonadism, which manifests as fertility disturbances, oligo- or amenorrhea in women, and libido loss, impotence, and fertility disturbances in men, as well as bone density disturbances (osteopenia, osteoporosis) and galactorrhea. Hyperprolactinemia is caused in most cases by drugs or it has an organic etiology (pituitary tumor: – prolactinoma). Differentiation between these two causes is very important for both therapeutic decisions and prognosis. In the medical treatment of a hyperprolactinemic condition dopamine receptors type D<sub>2</sub> agonists are used. Such drugs have well-established high therapeutic efficiency (in the vast majority of patients they cause normalization of PRL serum level, tumor shrinkage, and withdrawal of the hyperprolactinemia-related symptoms and tumor mass). This is why they are the first line treatment for prolactinoma. In cases of a lack of pharmacological effect, drug intolerance or resistance, large tumors with accompanying compression symptoms' (tumor mass effect), dynamic tumor enlargement, or if a macroprolactinoma-affected woman desires pregnancy neurosurgery should be considered. Radiotherapy is used mainly as a supplement to surgical treatment.

#### Key words:

prolactin • hyperprolactinemia • prolactinoma • dopamine agonists

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_59/6992.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/6992.pdf)**Word count:** 3063**Tables:** 2**Figures:** –**References:** 32**Adres autora:** Dr hab. n. med. Marek Bolanowski, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM, Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław; e-mail: bolan@endo.am.wroc.pl**PROLAKTYNA**

Prolaktyna (PRL) jest białkiem (22 kDa) wydzielanym przez przysadkę mózgową i pełniącym w organizmie człowieka funkcję hormonu. Była ona również pierwszym zidentyfikowanym i oczyszczonym hormonem przysadkowym, co stało się w latach 30 i 40 dwudziestego wieku [25]. PRL jest syntetyzowana przez komórki kwasochłonne, stanowiące 2–50% komórek przedniego płata przysadki [15]. Do podstawowych funkcji tego hormonu należy pobudzanie rozwoju części zrazikowo-pęcherzykowej gruczołu piersiowego oraz indukcja i podtrzymanie laktogenezy w czasie ciąży i w okresie laktacji. PRL działa również luteotropowo – stymuluje tworzenie progesteronu w ciałku żółtym. Wydzielanie

prolaktyny jest regulowane przez dopaminę działającą na swoje receptory typu 2 ( $D_2$ ) w przysadce mózgowej i powodującą zmniejszenie syntezy i sekrecji tego hormonu. Dopamina dociera do komórek kwasochłonnych przysadki za pośrednictwem przysadkowego krążenia wrotnego, a jest wydzielana przez neurony podwzgórza – okolicy guza popielatego (*tuber cinereum*) i lejka (*infundibulum*) (tuberoinfundibular dopaminergic cells – TIDA). Drugorzędną rolę odgrywają tu komórki jąder przykomorowego i ogoniastego (tuberohypofyseal dopaminergic cells – THDA). Sekrecja PRL jest również hamowana parakrynnie przez endotelinę 1, TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1) oraz kalcytoninę (wydzielane przez komórki podwzgórza). Jednak fizjologiczne znaczenie tych interakcji, zwłaszcza w przypadku

Tabela 1. Przyczyny hiperprolaktynemii

Farmakologiczne	agoniści receptora dopaminy	pochodne fenotiazyny	chlorpromazyina, perfenazyina
		pochodne butyrofenonu	haloperidol
		tioksanteny	chlorprotyksen, klofentyksol, flupentyksol
		pochodne tiaprydu (benzamidowe) i inne	leki regulujące motorykę przewodów pokarmowych (metoklopramid, domperidon, cyzapryd)- konwencjonalne (typowe) leki przeciwpsychotyczne (sulpiryd, amisulpiryd, risperidon)- atypowe leki przeciwpsychotyczne (klozapina, olanzapina, aripiprazol, quetiapina, ziprasidon)
	inhibitory syntezy dopaminy		$\alpha$ -metyldopa
	sympatykolityki		rezerpina
	opioidy		
	antagoniści receptora histaminowego ( $H_2$ )		cymetydyna, ranitydyna
	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne		amitryptylina, amoksapina
	inhibitory monoaminooksydazy		
	inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny		fluoksetyna
	antagoniści kanałów wapniowych		werapamil
	estrogeny	tylko w dużych dawkach (większych niż stosowane w hormonalnej terapii zastępczej czy doustnych środkach antykoncepcyjnych)	
TRH			
substancje zawarte w lukrecji			

Tabela 1. (c.d.) Przyczyny hiperprolaktynemii

Patologiczne	schorzenia podwzgórza i szypuły przysadki	guzy podwzgórza	np. craniopharyngeoma, hamartoma, glioma, germinoma, cysty
		zapalenia, choroby ziarnicze	np. sarkoidoza, gruźlica, histiocytoza X
		inne schorzenia wpływające na okolice podwzgórzowo-przysadkową	np. guzy przysadki nieczynne hormonalnie, oponiak, rzekomy guz mózgu, cysty komorowe, zespół pustego siodła, tętniak tętnicy szyjnej
		radioterapia czaszki	
	schorzenia przysadki	prolaktynoma	
		gruczolaki przysadki wydzielające kilka hormonów	
		guzy naciekające przysadkę	
	zespół pustego siodła (empty sella syndrome)		
	napromieniowanie osi mózgowo-rdzeniowej		
	pierwotna niedoczynność tarczycy		
zespół policystycznych jajników			
przyczyny neurogenne	schorzenia okolicy brodawek sutkowych	np. oparzenia, półpasiec	
	schorzenia rdzenia kręgowego		
przewlekła niewydolność nerek			
ciężka marskość wątroby			

kalcytoniny, nie zostało jeszcze ostatecznie ustalone [15]. Podobnie, nie zostały jeszcze jednoznacznie zidentyfikowane czynniki pobudzające sekrecję PRL (prolactin releasing factor – PRF). Ważną rolę odgrywają tutaj estrogeny, hormon uwalniający TSH (TRH) i oksytocyna. Uważa się, że pewną rolę mogą tu odgrywać również kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) [4] oraz czynniki wzrostu (np. EGF – epidermalny czynnik wzrostu, FGF-2 – czynnik wzrostu fibroblastów 2) [22].

#### **HIPERPROLAKTYNEMIA, ROZPOZNAWANIE, PRZYCZYNY I OBJAWY**

Hiperprolaktynemią określa się wzrost stężenia PRL  $>20$  ng/mL ( $>400$  mU/l) u kobiet i  $>15$  ng/mL ( $>300$  mU/l) u mężczyzn [21]. Fizjologicznie naturalny (okresowy) wzrost stężenia PRL w surowicy krwi obserwuje się w czasie snu, ciąży, laktacji, w okresie noworodkowym, w odpowiedzi na stres (np. hipoglikemia, wysiłek fizyczny) oraz podczas orgazmu [9,24]. Stymulacja brodawek sutkowych gruczołów piersiowych także powoduje zwiększenie syntezy i sekrecji PRL. Hiperprolaktynemia jest zjawiskiem stosunkowo często spotykanym w endokrynologii. Pojawia się ona w trakcie terapii lekami modyfikującymi bezpośrednio lub pośrednio wydzielanie dopaminy. Lekarze zapominają, że wiele leków stosowanych w praktyce lekarza ogólnego czy specjalisty (np. psychiatry, gastroenterologa) może powo-

dować hiperprolaktynemię. Często staje się to przyczyną niepotrzebnej hospitalizacji pacjenta. Z tego też względu pierwszym krokiem w diagnostyce hiperprolaktynemii powinno być wykluczenie przyjmowania niektórych leków, jako potencjalnej przyczyny tego zaburzenia.

Patologiczny przewlekły (przetrwwały) wzrost syntezy i sekrecji PRL jest spowodowany jednak najczęściej chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Wiele guzów okolicy podwzgórzowo-przysadkowej zaburzających z powodu masy guza wydzielanie dopaminy, a także guzy samej przysadki wydzielające PRL (prolaktynoma, ang. prolactinoma) oraz guzy mieszane – wydzielające oprócz PRL inne hormony przysadkowe są przyczyną organicznej hiperprolaktynemii (tab. 1) [1,14,21]. Guzy przysadki wydzielające PRL dzielimy w zależności od rozmiarów na mikro- (o średnicy  $<10$  mm) i makroprolaktynoma (średnica  $\geq 10$  mm). Duże stężenia PRL ( $>200$  ng/mL w warunkach podstawowych) przemawiają za rozpoznaniem makroprolaktynoma, jednak rozstrzygające jest zawsze badanie obrazowe: tomografia komputerowa (TK) wysokiej rozdzielczości lub jądrowy rezonans magnetyczny (NMR) z kontrastem. Przyczyny hiperprolaktynemii przedstawiono w tabeli 1.

Hiperprolaktynemia jest rozpoznawana znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Z punktu widzenia klinicznego

**Tabela 2.** Objawy hiperprolaktynemii

Kobiety	Mężczyźni
Wtórne zaburzenia miesiączkowania (oligomenorrhea, amenorrhea, rzadziej hiper-/polymenorrhea, będące wynikiem skrócenia fazy lutealnej)	obniżenie libido i popędu płciowego (90%)
Niepłodność (przy anowulacji)	zmniejszenie objętości ejakulatu, oligozoospermia
Łojotok, hirsutyzm (mały/umiarkowany)	hipotrofia jąder – rzadko (bardzo rzadko paradoksalna hipertrofia)
Dyspareunia	zmniejszenie gęstości włosów
Objawy pojawiające się u obu płci	
Mlekotok lub/i ginekomastia (15–30% mężczyzn z hiperprolaktynemią, u kobiet, poza zaburzeniami miesiączkowania, są to najczęściej spotykane objawy)	
Osteopenia, osteoporoza	
Intensywniejsze odkładanie się tkanki tłuszczowej w obrębie brzucha, przyrost masy ciała	
Niepokój, depresja, uczucie zmęczenia, drażliwość, labilność emocjonalna	
Objawy związane z masą guza okolicy podwzgórzowo-przysadkowej	
Bóle głowy (50–70% pacjentów, co ciekawe niemal z taką samą częstością w przypadku mikro- jak i makroprolaktynoma)	
Zmniejszenie ostrości wzroku lub/i ubytki pola widzenia	
Pierwotny/wtórny hipopituitaryzm dotyczący różnych osi hormonalnych	
Nadczynność przysadki w różnym zakresie, jeśli guz ma histologicznie charakter mieszany i oprócz PRL wydziela, np. GH (+ objawy akromegalii), TSH (+ objawy nadczynności tarczycy), ACTH (+ objawy zespołu Cushinga)	
Wyciek z nosa (rzadko)	

na każde 20 przypadków mikroprolaktynoma, 19 to kobiety a 1 mężczyzna. Badania autopsyjne wykazały jednak równą częstość występowania mikroprolaktynoma u obu płci [5]. Jednocześnie makroprolaktynoma (zarówno klinicznie jak i w badaniach pośmiertnych), występują z równą częstością u obu płci [18]. Stąd wniosek, że znacznie częstsze rozpoznawanie prolaktynoma u kobiet jest związane z objawami klinicznymi, a nie z obecnością samej organicznej hiperprolaktynemii. Pojawiające się u kobiet w wieku rozrodczym zaburzenia miesiączkowania pod postacią oligomenorrhea lub amenorrhea są przyczyną dużego niepokoju pacjentek i poszukiwania przyczyny tych zaburzeń u lekarza specjalisty. Z punktu widzenia klinicznego u mężczyzn najczęściej obserwuje się obniżenie libido oraz potencji płciowej (90% pacjentów z hiperprolaktynemią), na które to objawy mężczyźni nie zwracają uwagi lub nie przyznają się do nich, uważając je za wstydliwe i z tych powodów nie zgłaszają się do specjalisty. Objawami budzącymi ich niepokój (podobnie jak u kobiet) są mlekotok i ginekomastia, które to jednak symptomy pojawiają się stosunkowo rzadko (15–30% pacjentów) [8,14]. Objawy, takie jak bóle głowy czy ubytki pola widzenia, związane z masą guza uciskającą na skrzyżowanie wzrokowe, pojawiają się w przypadku dużych guzów okolicy przysadkowo-podwzgórzowej. Objawy hiperprolaktynemii przedstawia tab. 2 [3,13,24,26,30].

#### HIPOGONADYZM W PRZEBIEGU HIPERPROLAKTYNEMII

Wszystkie objawy hiperprolaktynemii są przeważnie związane z wtórnym hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Nadal pozostaje do wyjaśnienia mechanizm w jakim hiper-

prolaktynemia powoduje hipogonadyzm. W literaturze podkreśla się prawdopodobną rolę endogennych opioidów [29], których wzrost stężeń obserwuje się w stanach hiperprolaktynemii, a które powodują zmniejszenie częstości wydzielania (tzw. pulsów) podwzgórzowego hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH). Istotnym dowodem na znaczącą rolę opioidów jest to, że podanie pacjentkom z wtórnym brakiem miesiączki i hiperprolaktynemią antagonisty opioidów (naloksonu) spowodowało przywrócenie menstruacji. Hiperprolaktynemia hamuje również wpływ estradiolu na przysadkę mózgową, przez co zarówno częstość jak i amplituda pulsów lutropiny (LH) maleją. Podobnie zredukowany jest przedowulacyjny wyrzut LH. Na skutek obniżenia jajnikowego wytwarzania estradiolu, obniżeniu ulega także stężenie tego hormonu w surowicy krwi u kobiet. Podobnie, zostaje zmniejszona sekrecja testosteronu u mężczyzn. Tak więc większość objawów nadmiernej sekrecji PRL jest związanych z hipogonadyzmem, który jest jej głównym klinicznym następstwem i przejawia się zasadniczo zaburzeniami miesiączkowania (u kobiet) i niepłodnością (u kobiet i mężczyzn). Hipogonadyzm jest również przyczyną szybszej utraty masy kostnej [3,13]. Przy hiperprolaktynemii obserwuje się także zaburzenia psychologiczne i zachowania, podobne do tych jakie występują podczas menopauzy [24]. Do rzadkich symptomów należy hipotrofia [30], a do bardzo rzadkich paradoksalna hipertrofia jąder [26].

#### LECZENIE

Istnieją dwa zasadnicze sposoby leczenia hiperprolaktynemii – farmakologiczny z użyciem agonistów receptorów

dopaminowych (bromokryptyna, lizuryd, pergolid, chinagolid, kabergolina) oraz chirurgiczny. Celem terapii jest normalizacja stężenia PRL, co powoduje wycofanie się objawów hiperprolaktynemii. U kobiet leczenie jest więc nakierowane na odzyskanie płodności i odwrócenie objawów hipogonadyzmu. U mężczyzn płodność jest zaburzona, ale oligozoospermia nie wyklucza możliwości zapłodnienia, zatem w tych przypadkach terapia ma na celu głównie zniesienie pozostałych objawów hipogonadyzmu. W przypadku guzów przysadki, zwłaszcza dużych, celem staje się dodatkowo zahamowanie wzrostu guza lub zmniejszenie jego rozmiarów i tym samym redukcja lub całkowite zniesienie symptomów związanych z masą guza.

W każdym przypadku hiperprolaktynemii jej leczenie, jeśli to tylko możliwe, powinno być przyczynowe. I tak, w przypadku hiperprolaktynemii polekowej (np. przy stosowaniu neuroleptyków hiperprolaktynemia występuje u 40% mężczyzn i 60% kobiet) wskazana jest współpraca endokrynologa i psychiatry celem ustalenia optymalnej terapii dla pacjenta, co wymaga:

- oceny czy hiperprolaktynemia jest istotna z punktu widzenia klinicznego – tzn. czy powoduje hipogonadyzm, zaburzenia płodności, osteoporozę, bowiem samo wystąpienie zwiększonego stężenia tego hormonu nie jest równoznaczne z wystąpieniem jakichkolwiek objawów klinicznych,
- oceny konieczności stosowania leku powodującego hiperprolaktynemię,
- rozważenia możliwości odstawienia lub zastosowania alternatywnego leku o mniejszych właściwościach antydopaminergicznych,
- pozostania przy stosowanym leku i monitorowania stężenia PRL w surowicy krwi,
- wykluczenia współistnienia polekowej i organicznej przyczyny hiperprolaktynemii [9,14,21].

Przy braku możliwości odstawienia lub zmiany leku indukującego hiperprolaktynemię, podjęcie decyzji o jej leczeniu farmakologicznym (zastosowanie agonistów receptora  $D_2$ ) powinno być oparte na określeniu czy występują hipogonadyzm, zaburzenia miesiączkowania, osteopenia/osteoporozę oraz możliwości interakcji na poziomie receptorowym. Należy też wziąć pod uwagę ryzyko nasilenia się objawów wytwórczych (psychotycznych). W przypadku stwierdzenia hipogonadyzmu i niewłączenia do leczenia agonistów dopaminy, w leczeniu można rozważyć zastosowanie substytucji hormonalnej (estrogeny u kobiet, testosteron u mężczyzn). Należy tu również zaznaczyć, że poziom indukowanej lekiem hiperprolaktynemii może się znacznie różnić u poszczególnych chorych przy zastosowaniu tego samego leku. W literaturze pojawiły się doniesienia, że przyczyną tego zjawiska może być różna siła wiązania cząsteczek leku przez receptory  $D_2$ , która to cecha może być uwarunkowana genetycznie [14,32].

W hiperprolaktynemii w przebiegu niedoczynności tarczycy, skuteczna substytucja L-tyroksyną powinna obniżyć poziom PRL. Drażniące zmiany ściany klatki piersiowej, okolicy sutkowej, zmiany w obrębie rdzenia kręgowego wymagają odpowiedniego leczenia (np. neurologicznego, dermatologicznego, internistycznego). W zespole polycystycznych jajników (polycystic ovary syndrome – PCOS) terapia farmakologiczna agonistami dopaminy może być

leczeniem wspomagającym w przywróceniu prawidłowego miesiączkowania. Ziarniniaki sarkoidopodobne okolicy przysadki mogą być leczone glikokortykosteroidami, celem zmniejszenia rozmiarów guza [7]. Cysty, guzy typu *glioma* (glejak), *meningioma* (oponiak), *craniopharyngeoma* (czaszkogardlak) lub inne guzy mózgu powinny być leczone neurochirurgicznie, z możliwością odpowiednio chemio- lub/i radioterapii według zaleceń onkologicznych.

W przypadku zdiagnozowania prolaktynoma stosuje się farmakoterapię, leczenie operacyjne (metodą przezskłiniową lub transkranialną) i rzadko radioterapię.

Jak już wspomniano wyżej w leczeniu farmakologicznym znalazła zastosowanie grupa leków, będących agonistami dopaminy (leki wiążące się z receptorem  $D_2$  dopaminy). Terapię powinno się rozpocząć (niezależnie od leku) od małych dawek zażywanych po posiłku, stopniowo zwiększających się do minimalnej dawki dającej pożądaną działanie terapeutyczne. Agoniści receptora dopaminowego efektywnie redukują hiperprolaktynemię, zmniejszają rozmiary guza, przywracają prawidłowe funkcjonowanie gonad i są dobrze tolerowane przez pacjentów [17,19]. Leki te nie wpływają na inne hormony przysadki (z wyjątkiem hormonu wzrostu – patrz niżej). Niestety stan taki utrzymuje się tylko w trakcie przyjmowania leku. Zaprzestanie stosowania leku wiąże się ze wzrostem poziomu PRL, ponownym pojawieniem się objawów hipogonadyzmu i zwiększeniem się masy (objętości) guza. Jedynie w niektórych przypadkach długiej (kilkuletniej) terapii farmakologicznej hiperprolaktynemii w przebiegu mikroprolaktynoma, po odstawieniu leków poziom PRL może się utrzymywać poniżej poziomu sprzed rozpoczęcia terapii i nie powodować objawów hipogonadyzmu (10–15% pacjentów) [20]. Nie wiadomo jednak czy nie są to przypadki samoistnej remisji mikroprolaktynoma (również około 15% pacjentów), opisywane już w literaturze u nieleczonych pacjentów z tym schorzeniem [27]. Jak dotychczas nie ustalono jak długo powinny być stosowane leki w przypadku organicznej hiperprolaktynemii. U pacjentów z mikroprolaktynoma i dobrą odpowiedzią na leczenie, można po kilku latach podjąć próbę odstawienia leków (zwłaszcza u kobiet po menopauzie), oczywiście monitorując poziom PRL. Z kolei u pacjentów z makroprolaktynoma leczenie farmakologiczne powinno być stosowane do końca życia w minimalnej (często zmiennej) dawce zapewniającej prawidłowy poziom PRL i zmniejszenie objętości guza. Oporność na leki (pierwotna, jak i pojawiająca się i narastająca w trakcie leczenia) 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, a jeśli już się pojawiają, to są słabo nasilone i stopniowo ustępują w trakcie leczenia. Częstość ich występowania i stopień nasilenia są zależne od rodzaju leku, dawki, indywidualnych cech pacjenta, zdolności do przenikania bariery krew–mózg oraz działania na inne receptory niż typu  $D_2$ . W rzadkich przypadkach objawy niepożądane są nasilone na tyle, by pacjent z ich powodu rezygnował z leczenia farmakologicznego. Przyjmowanie leku po posiłku lub na noc czasami pozwala uniknąć przykrych dla pacjenta doznań. Terapia agonistami dopaminy może być również niewskazana u pacjentów z chorobami psychia-

trycznymi (o czym wspomniano już wyżej), w przebiegu których występują objawy psychotyczne. W tych przypadkach może dochodzić do ich nasilenia lub pojawienia się, pomimo stosowania wcześniej skutecznych neuroleptyków (rzekoma nieskuteczność – interakcje na poziomie receptorów dopaminowych).

Jak dotychczas w terapii hiperprolaktynemii próbowano stosować już wiele substancji o właściwościach agonistów dopaminy. Można je podzielić na pochodne alkaloidów sporyszu (bromokryptyna, lizuryd, pergolid, metergolina, mesulergina, dihydroergokryptyna, dihydroergokryptyna, terguryd, kabergolina) i leki niebędące pochodnymi alkaloidów sporyszu (chinagolid, ang. quinagolide). Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się bromokryptynę, kabergolinę, chinagolid i pergolid.

Najczęściej stosowanym lekiem jest bromokryptyna (w Polsce: Bromergon, Bromocorn, Ergolaktyna, Parlodel). Pożądany efekt terapeutyczny pod postacią normoprolaktynemii (60–100% leczonych), zmniejszenia objętości guza (70–90% leczonych) i przywrócenia prawidłowego funkcjonowania gonad osiąga się w większości przypadków przy dawce 2,5–20 mg/dobę (dawka maksymalna 60 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. Poza tym 10–25% pacjentów jest częściowo lub całkowicie opornych na działanie leku. Mechanizm tej oporności nie został jeszcze wyjaśniony, ale pojawiły się w literaturze dane mówiące o zmniejszonej ilości miejsc wiążących lek oraz o zmniejszonej ekspresji dwóch izoform receptora D<sub>2</sub> dopaminy w prolaktynoma opornych na leczenie [6,9].

Alternatywnymi lekami przy pojawieniu się działań niepożądanych lub oporności w trakcie leczenia hiperprolaktynemii bromokryptyną mogą być kabergolina (w Polsce Dostinex; stosowany 1–2 razy na tydzień w dawce 0,5–2 mg/tydzień) i chinagolid (w Polsce Norprolac stosowany 1 raz na dobę w dawce 75–300 µg/dobę). Kabergolina jest wygodniejsza w stosowaniu, ma wyższy wskaźnik skuteczności i wywołuje znacznie rzadsze i lżejsze działania niepożądane od bromokryptyny [11]. Stosowanie tego leku jest jednak bardzo ograniczone ze względów ekonomicznych. Koszt leczenia jest znacznie większy od kosztu leczenia bromokryptyną. Chinagolid przewyższa bromokryptynę rzadszym i lżejszym występowaniem działań niepożądanych oraz mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia oporności na lek [28].

U pacjentów leczonych agonistami receptorów dopaminowych poziom PRL należy oceniać co 6 miesięcy (choć obniżenie poziomu PRL wstępnie wskazujące na skuteczność leku można zaobserwować już po kilku dniach terapii). Badanie obrazowe (NMR przysadki) i badanie pola widzenia powinno wykonywać się początkowo co 1–2 lata, a następnie co 3–5 lat oraz w każdym przypadku znacznego wzrostu poziomu PRL w surowicy krwi [9].

Przy stosowaniu bromokryptyny i innych agonistów receptorów dopaminowych należy pamiętać o pewnej „pułapce diagnostycznej”. Lek ten u osób prawidłowo wydzielają-

cych hormon wzrostu powodują paradoksalny wzrost sekrecji tego hormonu (u części chorych na akromegalię bromokryptyna hamuje patologiczną sekrecję GH). Zjawisko to może być przyczyną błędnego zdiagnozowania pacjenta, a co za tym idzie zastosowania niewłaściwej terapii.

Innym rozwiązaniem terapeutycznym jest zabieg operacyjny usunięcia guza przysadki. Kwalifikując pacjenta do takiego leczenia należy wziąć pod uwagę: wielkość/objętość guza przysadki, dynamikę wzrostu, skuteczność, tolerancję terapii farmakologicznej, prawdopodobieństwo odzyskania po zabiegu prawidłowych funkcji seksualnych i płodności, wiek pacjenta. Leczenie operacyjne może być również rozważone u pacjentów, którzy nie chcą być leczeni farmakologicznie długoterminowo. Obecność zwłóknień w okolicy przysadkowej (np. po przebytej radioterapii o.u.n. lub procesie zapalnym), naciekanie przez guz okolicznych struktur kostnych lub opon mózgowo-rdzeniowych, pogarsza rokowanie co do radykalności zabiegu operacyjnego. Dodatkowo, po operacji mogą się pojawić objawy niedoczynności przysadki pod postacią niedoczynności tarczycy, niedoczynności kory nadnerczy, hipogonadyzmu hipogonadotropowego, a także symptomy moczówki prostej związanej z zaburzonym wydzielaniem wazopresyny (hormon antydiuretyczny, antidiuretic hormone – ADH). Z tego względu wskazania do zabiegu chirurgicznego przy rozpoznaniu prolaktynoma powinny być zawsze starannie wyważone.

W przypadku małych guzów wydzielających PRL leczeniem pierwszego rzutu powinno być zastosowanie agonistów dopaminy. Zabieg operacyjny może być rozważony w przypadku nietolerancji leków lub oporności na nie, lub dużej dynamice wzrostu guza (choć prawdopodobieństwo rozwoju mikroprolaktynoma do makroprolaktynoma jest małe i wynosi 3–7%) [27]. Mikroprolaktynoma mogą być operowane metodą o zmniejszonej inwazyjności, tj. transsfenoidalną. Efekty leczenia w krótkim okresie po zabiegu są bardzo dobre – do 90% radykalnych zabiegów, przy rzadkim występowaniu objawów niedoczynności przysadki. Niestety, na podstawie długiej obserwacji w 17–50% przypadków występuje nawrót choroby [10].

W przypadku dużych guzów wydzielających PRL decyzję o sposobie leczenia uzależnia się głównie od współistnienia objawów wynikających z ucisku masy guza na okoliczne struktury. Wystąpienie ubytków pola widzenia lub nawet całkowita utrata wzroku, a także pojawienie się objawów neurologicznych są wskazaniami do zabiegu chirurgicznego (czasami pilnego), podobnie jak zła tolerancja agonistów dopaminy, oporność na te leki lub zwiększenie się objętości guza. Poza tym makroprolaktynoma powinien być usunięty u kobiety planującej ciążę (redukcja masy guza lub zapobieganie jego wzrostowi).

Przed kwalifikacją do zabiegu chirurgicznego zawsze warto spróbować zastosować leczenie farmakologiczne (jeśli tylko zabieg można odroczyć na 2–3 miesiące), bowiem w dużej ilości przypadków pod wpływem agonistów dopaminy rozmiary guza zmniejszają się, co może umożliwić przeprowadzenie operacji metodą mniej obciążającą pacjenta (transsfenoidalną), zwiększyć szansę na radykalność zabiegu, a nawet (przy wycofaniu się objawów uciskowych) można rozważyć odstępnie od zabiegu chirurgicznego. Oczywiście, wówczas należy monitorować poziom PRL w surowicy krwi oraz

kontrolować wielkość guza badaniami obrazowymi. Operacje usunięcia makroprolaktynoma są niestety w dużym procencie nieradykalne (>60% przypadków), a prawdopodobieństwo wystąpienia po zabiegu objawów niedoczynności przysadki jest duże i z tego względu tę metodę leczenia powinno się stosować w ściśle określonych przypadkach.

Po zabiegu chirurgicznym należy ocenić poziom PRL (wstępna ocena radykalności zabiegu), osmolalność osocza i moczu (obserwacja w kierunku pooperacyjnej moczożółki), wydalanie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu i poziom hormonów tarczycy (wstępna pośrednia ocena funkcji przysadki). Po 3 miesiącach po operacji należy przeprowadzić pełną ocenę funkcji przysadki w zakresie działania wszystkich osi (przysadka–gruczoły wydzielania wewnętrznego, tj. gonady, tarczyca, kora nadnerczy) celem ostatecznego ustalenia wskazań do odpowiedniej terapii substytucyjnej. Wykonać należy także badania obrazowe (NMR) okolicy przysadkowej i badanie pola widzenia. Kolejne kontrolne badania obrazowe i poziomu PRL powinno się wykonywać co 1–3 lata [9].

Trzecią możliwością terapeutyczną w leczeniu prolaktynoma jest radioterapia. Stosuje się ją niemal wyłącznie jako leczenie uzupełniające po nieradykalnym zabiegu neurochirurgicznym, kiedy nie ma możliwości przeprowadzenia kolejnego zabiegu operacyjnego, a leczenie farmakologiczne nie jest skuteczne. Po naświetlaniach stopniowo zmniejsza się poziom PRL, ale wygasa również (w okresie nawet do kilku lat) synteza i sekrecja innych hormonów przysadki. Proces ten prowadzi do niedoczynności przysadki w zakresie różnych osi hormonalnych, wymagającej odpowiedniej substytucji. Radioterapia jest rzadko wykorzystywana jako leczenie pierwszego rzutu (tzw. „nóż gamma” ang. gamma knife) [31]. Po radioterapii funkcja jak i badania obrazowe przysadki powinny być wykonywane jeden raz w roku. Oprócz ryzyka wznowy guza, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju guzów o.u.n. indukowanych promieniowaniem.

Szczególną grupę osób z prolaktynoma stanowią kobiety, które planują ciążę lub są w ciąży. Jak dotychczas nie udowodniono by częstość poronień, porodów przedwczesnych lub opóźnionych, 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 wielu objawów – silnych bólów głowy, zaburzeń lub utraty widzenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów jest większe w przypadku makroprolaktynoma (15–25%) [2,12], 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%) [2,12], więc operacja neurochirurgiczna nie jest wskazana. Decyzję o zaniechaniu przeprowadzenia operacji wspierają dodatkowo badania przeprowadzone u kobiet w ciąży z rozpoznaniem mikroprolaktynoma, które wykazały, że sama ciąża może powodować normalizację poziomu PRL (co obserwowano aż u 35% pacjentek po 15 latach obserwacji) [16]. Dotychczas nie udowodniono szkodliwego wpływu agonistów dopaminy zarówno na przebieg ciąży, poród jak i płód [23]. Tym niemniej leki te powinno się odstawić natychmiast po rozpoznaniu ciąży. W trakcie ciąży w każdym trymestrze oraz w razie pojawienia się niepokojących objawów, powinno się oznaczyć poziom 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, ale tylko 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. Po porodzie zalecane jest wykonanie badań obrazowych i kontrola poziomu PRL.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Aron C.D., Findling J.W., Tyrrell J.B.: Podwzgórze i przysadka. W: Endokrynologia ogólna i kliniczna. Red.: Greenspan F.S., Gardner D.G., (red. nauk. Lewiński A., 1 wyd. pol.), Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004, 123–125
- [2] Bergh T., Nillius S.J., Wide L.: Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrheic women with hyperprolactinaemia and pituitary tumors. *Br. Med. J.*, 1978; 1: 875–880
- [3] Biller B.M., Baum H.B., Rosenthal D.I., Saxe V.C., Charpie P.M., Klibanski A.: Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 75: 692–697
- [4] Bredow S., Kacsoh B., Obal F. Jr., Fang J., Krueger J.M.: Increase in prolactin mRNA in the rat hypothalamus after intracerebroventricular injection of VIP or PACAP. *Brain Res.*, 1994; 660: 301–308
- [5] Burrow G.N., Wortzman G., Rewcastle N.B., Holgate R.C., Kovacs K.: Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N. Engl. J. Med.*, 1981; 304: 156–158
- [6] Caccavelli L., Feron F., Morange I., Rouer E., Benarous R., Dewailly D., Jaquet P., Kordon C., Enjalbert A.: Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Neuroendocrinology*, 1994; 60: 314–322
- [7] Cannavo S., Romano C., Buffa R., Faglia G.: Granulomatous sarcoïdotic lesion of hypothalamic-pituitary region associated with Rathke's cleft cyst. *J. Endocrinol. Invest.*, 1997; 20: 77–81
- [8] Carter J.N., Tyson J.E., Tolis G., Van Vliet S., Faiman C., Friesen H.G.: Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. *N. Engl. J. Med.*, 1978; 299: 847–852
- [9] Faglia G.: Prolactinomas and Hyperprolactinemic Syndrome. W: *Endocrinology*, t. 1. Red.: DeGroot L.J., Jameson J.L., W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2001, 329–342
- [10] Feigenbaum S.L., Downey D.E., Wilson C.B., Jaffe R.B.: Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 1711–1719
- [11] Ferrari C.I., Abs R., Bevan J.S., Brabant G., Ciccarelli E., Motta T., Mucci M., Muratori M., Musatti L., Verbessem G., Scanlon M.F.: Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin. Endocrinol.*, 1997; 46: 409–413
- [12] Gemzell C., Wang C.F.: Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil. Steril.*, 1979; 31: 363–372
- [13] Greenspan S.L., Neer R.M., Ridgway E.C., Klibanski A.: Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann. Intern. Med.*, 1986; 104: 777–782
- [14] Haddad P.M., Wieck A.: Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 2004; 64: 2291–2314
- [15] Horseman N.D.: Prolactin. W: *Endocrinology*, t. 1, red.: DeGroot L.J., Jameson J.L., W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2001, 209–220

- [16] Jeffcoate W.J., Pound N., Sturrock N.D., Lambourne J.: Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol.*, 1996; 45: 299–303
- [17] Lamberts S.W., Quik R.F.: A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 72: 635–641
- [18] Mindermann T., Wilson C.B.: Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol.*, 1994; 41: 359–364
- [19] Molitch M.: Macroprolactinoma size reduction with dopamine agonists. *The Endocrinologist*, 1997; 7: 390–398
- [20] Moriondo P., Travaglini P., Nissim M., Conti A., Faglia G.: Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985; 60: 764–772
- [21] Neil J.D.: Prolactin secretion and its control. W: *The Physiology of Reproduction*, red.: Knobil E., Neil J.D., Raven, New York 1988, 1379–1390
- [22] Porter T.E., Wiles C.D., Frawley L.S.: Stimulation of lactotrope differentiation in vitro by fibroblast growth factor. *Endocrinology*, 1994; 134: 164–168
- [23] Rau H., Badenhoop K., Usadel K.H.: Treatment of prolactinoma during pregnancy and lactation period. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1996; 121: 28–32
- [24] Reavley A., Fisher A.D., Owen D., Creed F.H., Davis J.R.: Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol.*, 1997; 47: 343–348
- [25] Riddle O., Bates R.W., Dykshorn S.W.: The preparation, identification and assay of prolactin – a hormone of the anterior pituitary. *Am. J. Physiol.*, 1933; 105: 191
- [26] Ruvalcaba R.H., Castro-Magana M., Angulo M.: Macrotestes associated with hyperprolactinaemia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 1996; 9: 617–622
- [27] Sisam D.A., Sheehan J.P., Sheeler L.R.: The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil. Steril.*, 1987; 48: 67–71
- [28] Vilar L., Burke C.W.: Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. *Clin. Endocrinol.*, 1994; 41: 821–826
- [29] Weiner R.I., Findell P.R., Kordon C.: Role of classic and peptide neuromediators in the regulation of LH and prolactin. W: *The Physiology of Reproduction*. Red.: Knobil E., Neil J.D., Raven, New York 1988, 1235–1280
- [30] Winters S.J.: Clinical disorder of the testis. W *Endocrinology*, t. 2. Red.: DeGroot L.J., Jameson J.L., W.B. Saunders Comp., Philadelphia 2001, 2269–2290
- [31] Yoon S.C., Suh T.S., Jang H.S., Chung S.M., Kim Y.S., Ryu M.R., Choi K. H., Son H.Y., Kim M.C., Shinn K.S.: Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998; 41: 849–853
- [32] Young R.M., Lawford B.R., Barnes M., Burton S.C., Ritchie T., Ward W.K., Noble E.P.: Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2\**A1* allele. *Br. J. Psychiatry*, 2004; 185: 147–151