



HIPERPROLAKTYNEMIA

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej WUM

PROLAKTYNA

- Polipeptyd – 198 aminokwasów (22-25 kDa)
- Laktotropy – przedni płat przysadki
- Wydzielanie pulsacyjne
 - Faza folikularna – 14x/dobę
 - Faza lutealna – 9x/dobę



PROLAKTYNA - ROLA

LAKTACJA

- W ciąży wraz z wzrastającymi stężeniami estrogenów, progesteronu, laktogenu łożyskowego stymuluje dodatkowy rozwój piersi (nie wykazano wpływu PRL na rozwój piersi przed ciążą)
- W ciąży hamowana laktacja przez blok estrogenowy
- W porożu – nagły spadek estrogenów i progesteronu – odblokowanie laktacji

PRL a gonady

- Hiperprolaktynemia => hipogonadyzm
- Zmiana **pulsacji LH i FSH** (stężenia podstawowe w krwi prawidłowe, rezerwa – test z GnRH - prawidłowe)
- Kobiety
 - Krótsza faza lutealna
 - Cykle bezowulacyjne
 - **Oligomenorrhoea**
 - **Amenorrhoea**
 - Obniżenie libido
- Mężczyźni
 - Zmniejszona synteza testosteronu
 - Osłabiona **spermatogeneza**
 - Obniżenie **libido**
 - impotencja
- Długotrwała hiperprolaktynemia => hipogonadyzm => osteopenia

NIEPŁODNOŚĆ

HIPERPROLAKTYNEMIA

Inne objawy

- Mlekoktok (30%)
- Mastalgia, mastodynia
- Labilność emocjonalna
- Depresja
- Obrzęki, przybór masy ciała
- Hirsutyzm (obniżenie SHBG, wzrost DHEASO₄)

Objawy guza przysadki

- Bóle głowy
- Zaburzenia widzenia (dwuskroniowe ograniczenie pola widzenia)

PRL

- Do **20-25 ng/ml** (w jednostkach SI do **500-600 mU/l**)
- Czas półtrwania 25-50min
- Wydalana głównie dzięki wątrobie (75%) i nerkom (25%)

- „efekt haka” („hook effect”) – przy ekstremalnie wysokich stężeniach PRL dochodzi do saturacji przeciwciał w teście i wyniki pokazują paradoksalnie prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenia PRL
 - Oznaczenia w rozcieńczeniu 1:100
- Makroprolaktyna – cząsteczki 100-150kDa, tetrametry, kompleksy z immunoglobulinami, nieaktywne biologicznie zawyżają wynik (wysokie stężenie w teście, duża rozbieżność w kolejnych oznaczeniach, brak objawów klinicznych)
 - Oznaczenia z glikolem etylenowym



Hiperprolaktynemia

Przyczyny

fizjologiczne

farmakologiczne

patologiczne

Wydzielanie PRL - regulacja

- Hamowanie
- **DOPAMINA**

- Stymulacja
 - TRH,
 - estrogeny,
 - VIP
 - Serotonina
 - Opiaty
 - GnRH
 - Cholecystolinina
 - Oksytocyna
 - Wazopresyna
 - Galanina
 - histydynometionina

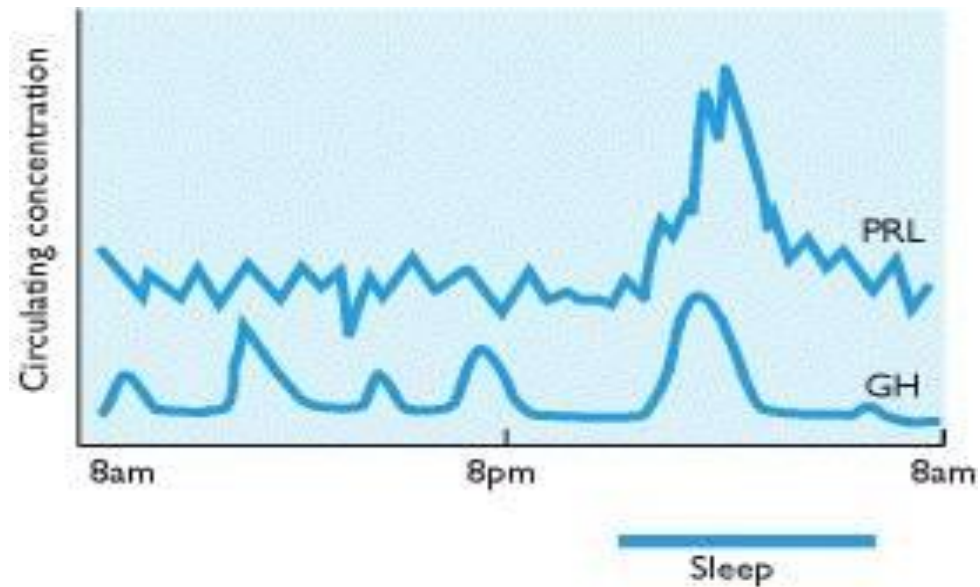
Fizjologiczne bodźce

- Sen
- Stosunek seksualny
- Drażnienie brodawek sutkowych
- Stres
- Hipoglikemia, posiłek wysokobiałkowy
- Wyśitek fizyczny

Ciąża i laktacja

- W II trymestrze do 200-300ng/ml
- Po zakończeniu laktacji PRL wraca do poziomu podstawowego (jeśli po 6-12m nadal podwyższone wartości – konieczna diagnostyka)

PRL a sen



Wzrost wydzielania – ok 1 godz po zaśnięciu
Maksymalne stężenia ok 5-7 rano

Wydzielanie PRL - leki

- Hamowanie
 - Agoniści dopaminy
 - Bromokryptyna
 - Kabergolina
 - Pergolid
 - Chinagolid
 - aripiprazol
- Stymulacja
 - Estrogeny
 - Neuroleptyki
 - Haloperidol
 - rezerpina
 - pochodne fenotiazyny
 - Chlorpromazyna
 - Perfenazyna
 - tiorydazyna
 - Methyldopa
 - Trójcykliczne antydepresanty
 - Opioidy
 - Cymetydyna
 - Werapamil
 - Metoklopramid

PRL – przyczyny patologiczne

- **Prolactinoma**

- Najczęstszy gruczolak przysadki (40%)
 - Mikrogruczolak (<1 cm)
 - Makrogruczolak (>1 cm)

- Objawy hiperprolaktynemii
- Bóle głowy
- Zaburzenia widzenia (ograniczenie pola widzenia dwuskroniowo)

Podwyższone stężenie PRL => MRI przysadki i podwzgórza z kontrastem

Sztywny rytm dobowy

Brak reakcji w teście z MTC (wzrost max 2x)

Stężenia PRL korelują z wielkością gruczolaka

PRL – przyczyny patologiczne

- Inne gruczolaki przysadki
 - Akromegalia
 - Ch. Cushinga
- Inne patologie przysadki i podwzgórza (odcięcie hamowania dopaminą)
 - Craniopharyngoma
 - Torbiel kieszonki Rathkego
 - Z pustego siodła
 - Sarkoidoza
 - Histiocytoza X
 - Oponiaki, glejaki
- Niedoczynność tarczycy (pierwotna, wzrost TRH)
- Niewydolność nerek i wątroby (klirens)
- Urazy i choroby dotyczące klatki piersiowej
 - Torakochirurgia
 - Uraz
 - Półpasiec w tej okolicy
- PCOs – zespół policystycznych jajników – (40% z współtowarzyszącą hiperprolaktynemią czynnościową)

HIPERPROLAKTYNEMIA - DIAGNOSTYKA

- Wywiad: PM, cykle, ciążę, operacje, bóle głowy, przyjmowanie leków (neuroleptyki)
- PRL, HCG, LH, FSH, TSH, estradiol, profil kortyzolu (lub test z 1mgDXA), IGF-1
- Badanie: mlekotok, hirsutyzm
- **MRI przysadki i podwzgórza** z kontrastem gadolinowym
 - Mikro- makrogruczolaki, (uwaga 10% nieczynne), patologie podwzgórza
 - Jeśli długi czas oczekiwania na badanie obrazowe ew. test z MTC, profil prolaktyny
- Badanie **pola widzenia**

- Sytuacje szczególne
 - Brak objawów, przypadkowo oznaczone PRL powyżej normy, duża rozbieżność wyników PRL – oznaczyć procentowa zawartość **makroprolaktyny** (wytrącanie z glikolem etylenowym)
 - Amenorrhoea, mlekotok, podejrzenie gruczolaka w MRI – a prawidłowe PRL – oznaczyć w rozcieńczeniu 1:100 („**hook effect**”?)

LECZENIE

- Jeśli hiperprolaktynemia polekowa – konsultacja z lekarzem prowadzącym na temat możliwości modyfikacji leczenia (odstawienie leku na 3 dni wystarczające dla kontroli PRL)
- Omówienie z pacjentką
- Jeśli modyfikacja leczenia choroby podstawowej nie jest możliwa
 - Obserwacja
 - Wywoływanie regularnych krwawień

LECZENIE

- Farmakologiczne

- **Bromokryptyna** – tabl 2,5mg

- Pochodna ergokryptyny
- Agonista receptorów dopaminergicznych w podwzgórzu
- Refundacja NFZ
- Krótki czas półtrwania (hiperprolaktynemia czynnościowa ½ tabl na noc, gruczolak przysadki początkowo ½ tabl 2-3x/d zwiększać do kilku tabl/d; max dawka 30mg/d))
- **Działania niepożądane (częste):**
 - **hipotonia ortostatyczna**
 - **Nudności**, wymioty
 - Senność
 - Bóle, zawroty głowy, migrena
 - Zaparcia
 - zmęczenie

LECZENIE

• Kabergolina

- Pochodna ergoliny, tabl 0.5mg
- Agonista rec D2 w komórkach przysadki
- Długi czas półtrwania 63-68h
- Dawkowanie 1x, 2x/tydzień (0.25-2mg/tydz; stosowano w makrogruczolakach 4.5-11mg/tydz)
- Skuteczniejsza niż bromokryptyna, mniej działań niepożądanych – rekomendowana jako lek I rzutu
- Działania niepożądane 14%
 - Senność
 - **Wady zastawek serca** (jeśli długie leczenie i w dużych dawkach – ECHO serca)
 - Zapalenie osierdzia
 - Depresja
 - Zmęczenie
 - Bóle głowy

LECZENIE

- Farmakologiczne II rzutu
 - Chinagolid
 - Tabl 25/50/75/150ug
 - Nieergolinowy agonista rec D2
 - 1 tabl/d przed snem
 - Działania niepożądane:
 - Nudności i wymioty
 - Bóle i zawroty głowy

LECZENIE

- U pacjentki z hiperprolaktynemią czynnościową, nieregularnymi cyklami i starającej się o ciążę – małe dawki do czasu uzyskania ciąży (bromokrypryna i kabergolina stosowane w okresie koncepcji – bez negatywnego wpływu na rozwój zarodka i przebieg ciąży – dane empiryczne)
- U pacjentki z gruczolakiem przysadki – leczenie 2-3 lata. MRI po ok 6m, PRL po ok 4-6tyg. Po 2-3 latach przy normalizacji PRL i zaniku gruczolaka – próba odstawienia leczenia – u ok 40% bez nawrotu
- Mikrogruczolak bez objawów – można nie leczyć
- Mikrogruczolak i amenorrhoea – agoniści dopaminy (ale też dopuszczalne hormonalna antykoncepcja)

LECZENIE OPERACYJNE

- Wyjątkowo
 - Brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne w max dawkach
 - Oporność na leczenie kabergoliną 10%
 - Oporność na bromokryptynę 25%
 - Zagrożenie uszkodzenia nerwów wzrokowych
- Przeklinowe wycięcie gruczołka przysadki
- Gamma-knife

CIAŻA

- Od 10-20 tyg ciąży wzrost PRL
- Przebudowa piersi przygotowująca do laktacji
- Stężenia PRL w ciąży 7-10x wyższe niż poza ciążą (do 200-300 ng/ml)
- Jeśli przed ciążą hiperprolaktynemia czynnościowa lub mikrogruczolak – w trakcie ciąży odstawienie leków
- Jeśli przed ciążą leczenie makrogruczolaka – odstawienie leków lub utrzymanie leczenia bromokryptyna lub kabergoliną (ryzyko wzrostu ekspansji gruczolaka i deficytu w polu widzenia – ok 15-25% w drugiej połowie ciąży)
- Objawowy wzrost w ciąży: mikrogruczolaka – 3%; makrogruczolaka 30%
- Gdy pacjentka z gruczolakiem przysadki zgłasza nasilenie bólów głowy, lub zaburzenia widzenia – MRI przysadki i podwzgórza bez kontrastu gadolinowego

ANTYKONCEPCJA

- Estrogeny stymulują wydzielanie PRL
- Dopuszczalne jest stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej u pacjentek z hiperprolaktynemią o etiologii innej niż gruczolak przysadki
- Wkładka wewnątrzmaciczna – wzrost PRL



DZIĘKUJE ZA UWAGĘ

LEK – BAZA PYTAŃ 2020

Wskaż fałszywe stwierdzenie dotyczące hiperprolaktynemii

- A. sen i stres są stanami fizjologicznymi związanymi ze zwiększonym wydzielaniem prolaktyny
- B. Hiperprolaktynemia jest przyczyną 30% przypadków wtórnego braku miesiączki po odstawieniu doustnych środków antykoncepcyjnych
- C. Lekiem stosowanym w terapii hiperprolaktynemii jest kabergolina i bromergon
- D. Następstwem hiperprolaktynemii są brak owłosienia łonowego oraz spadek androgenów nadnerczowych
- E. Mlekoćok występuje u 30-90% kobiet z hiperprolaktynemią

LEK

Pacjentka lat 25 zgłosiła się do lekarza z powodu wtórnego braku miesiączki. U pacjentki występuje mlekotok oraz okresowo pojawiają się zaburzenia widzenia. Stężenie którego hormonu powinno zostać oznaczone

- A. Adrenokortykotropowego
- B. Glukagonu
- C. Insuliny
- D. Prolaktyny
- E. testosteronu

Do fizjologicznych przyczyn podwyższonego wydzielania prolaktyny u kobiety nie należy

- A. Cięża
- B. Duży wysiłek fizyczny
- C. Sen
- D. Stres
- E. Wzrost stężenia glukozy

Antagonistów receptora dopaminowego D2 (bromokryptyna, chinagolid, kabergolina) stosuje się:

- A. W stymulacji laktacji przy niewystarczającym wytwarzaniu pokarmu przez gruczoły piersiowe podczas połogu
- B. W leczeniu guza przysadki mózgowej wytwarzającego prolaktynę
- C. W diagnostyce hiperprolaktynemii czynnościowej
- D. W kontrolowanej hiperstymulacji owulacji
- E. Wspomagająco w leczeniu antykoncepcyjnym