

HYPERPROLAKTINÉMIE A PROLAKTINOMY

MUDr. Michal Kršek, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Hyperprolaktinémie je poměrně častým laboratorním nálezem a ukazuje na možnou existenci onemocnění hypotalamo-hypofyzární oblasti. Prolaktinomy jsou nejčastějšími hypofyzárními tumory a nejčastější příčinou patologické hyperprolaktinémie. V tomto článku je uveden přehled etiologie, klinických příznaků, vyšetření a léčby pacientů s hyperprolaktinémií nebo s prolaktinomem. Správná diagnóza je nezbytná pro stanovení správného léčebného postupu těchto pacientů a je založena na pečlivé anamnéze, včetně anamnézy farmakologické, spolehlivém stanovení sérových koncentrací prolaktinu a zobrazení hypotalamo-hypofyzární oblasti. Po stanovení přesné a pokud možno etiologické diagnózy následuje léčba, jejímž primárním cílem je normalizace prolaktinémie, případně zmenšení prolaktinomu. Léčba by měla zahrnovat i léčbu primární příčiny hyperprolaktinémie, pokud je známá. Péče o pacienty s hyperprolaktinémií a prolaktinomy vyžaduje multidisciplinární přístup a komplikované případy patří do péče endokrinologa zkušeného v této oblasti.

Klíčová slova: hypofýza, prolaktin, hyperprolaktinémie, prolaktinom.

HYPERPROLACTINEMIA AND PROLACTINOMAS

Hyperprolactinemia is common finding in clinical practice and indicates possible existence of a hypothalamic – pituitary disorder. Prolactinomas are the most common type of pituitary tumour and the most frequent cause of pathologic hyperprolactinemia. This paper gives an overview comprising aetiology of hyperprolactinaemia, its clinical manifestation, examination of patients with hyperprolactinaemia, as well as management of patients with hyperprolactinemia and/or prolactinomas. Correct diagnosis is essential for an appropriate therapeutic approach and is based on a careful clinical and pharmacological history, an accurate and reliable estimation of prolactin serum levels, and imaging of hypothalamic-pituitary region. After the precise diagnosis is established, proper treatment should be chosen. The primary goal of treatment is to normalise prolactin serum levels, decrease the volume of prolactinoma and should include also treatment of primary cause of hyperprolactinemia if it is known. The management of patients with hyperprolactinemia and prolactinomas needs multidisciplinary approach and experienced endocrinologist should manage complicated cases.

Key words: pituitary, prolactin, hyperprolactinemia, prolactinoma.

Prolaktin

Prolaktin byl prvním hypofyzárním hormonem, který byl biochemicky detekován a purifikován (1). Teprve v poslední době jsou však postupně objasňovány jeho fyziologické účinky, které jsou velmi mnohočetné a komplexní. Lidský prolaktin je produkován jako prohormon. Preprolaktin je složen z 227 aminokyselin a jeho molekulová hmotnost se blíží 26 000. Odštěpením signálního peptidu z A – terminálního konce preprolaktinu vzniká prolaktin složený ze 199 aminokyselin, jehož molekulová hmotnost činí 23 000. Postupně byla identifikována řada biochemických variant molekuly prolaktinu, jejichž biologická účinnost je obvykle alterována. Nejznámější je varianta o vysoké molekulární hmotnosti (tzv. big-prolactin), která vzniká polymerizací, glykosylací nebo pomocí tzv. cross-linking s jinými proteiny (2).

Sekrece prolaktinu a její regulace

U savců je hlavním regulátorem sekrece prolaktinu dopamin produkován v hypotalamu a inhibující sekreci prolaktinu. Prolaktin je tak jediným hypofyzárním hormonem, jehož sekrece se zvyšuje, pokud je hypofýza izolována od hypotalamu, jehož vliv na hypofýzu je jinak především trofický. V živočišné říši je tomu tak pouze u savců. Prolaktin je secernován v sekrečních pulzech, přicházejících ve 2–3hodinových intervalech a majících různou amplitudu. Největší kvanta prolaktinu jsou secernována v průběhu REM spánku. U laktujících žen je faktorem stimulujícím sekreci prolaktinu dráždění prsních bradavek, které

prostřednictvím zvýšení sekrece oxytocinu produkci prolaktinu výrazně zvyšuje.

Jak již bylo uvedeno, hlavním regulátorem sekrece prolaktinu je inhibičně působící dopamin. Dopamin je produkován primárně tuberoinfundibulárními dopaminergními buňkami (neurony), jejichž buněčná těla jsou uložena v nucleus arcuatus hypotalamu a které secernují dopamin do oblasti eminentia mediana a do stopky hypofýzy. Tento systém je pro regulaci sekrece prolaktinu nejdůležitější. Dalším sekundárním producentem dopaminu jsou neurony, jejichž těla jsou uložena v nucleus caudatus a nucleus paraventricularis v předním hypotalamu, které secernují dopamin do zadního laloku hypofýzy. Cílovým místem, na které dopamin působí, jsou dopaminové receptory typu 2 (D2 receptory) na hypofyzárních laktotrofních buňkách. Hypotalamická sekrece dopaminu je regulována zpětnou vazbou, kdy prolaktin způsobuje zvýšení aktivity tyrosinkinázy v tuberoinfundibulárních neuronech a tím pak i zvýšení syntézy a sekrece prolaktinu. Existuje krátká zpětná vazba (short-loop feedback), kdy je prolaktin transportován přímo z hypofýzy do hypotalamu, a dlouhá zpětná vazba (long-loop feedback), kdy se prolaktin ze systémové cirkulace dostává do cerebrospinálního likvoru prostřednictvím plexus chorioideus. Mechanismus inhibice sekrece prolaktinu v hypofýze po aktivaci D2 receptoru zahrnuje jednak inhibici syntézy cylického adenosinmonofosfátu, který stimuluje proliferaci laktotrofních buněk a má na ně trofický účinek, dále pak aktivaci draslíkového kanálu spojeného s G proteinem

(G-protein coupled, inwardly rectifying potassium channel – GIRK) a následnou hyperpolarizaci membrány laktotrofních buněk a uzavření kalciových kanálů. Následně snížení koncentrace intracelulárního kalcia vede ke snížení exocytózy sekrečních vesikulů (3).

Kromě inhibičně působícího dopaminu existuje několik látek, které působí na sekreci dopaminu stimulačně. Patří mezi ně vazoaktivní intestinální peptid (VIP), který je primárním regulačním faktorem sekrece prolaktinu u ptáků. Dalším stimulatorem sekrece prolaktinu je tyreo-liberin (TRH) a těžší formy primární hypotyreózy mohou být proto provázeny zvýšenou sekrecí prolaktinu (4). Ke stimulačním faktorům sekrece prolaktinu dále patří oxytocin, uplatňující se zejména při kojení, estrogény, epidermální růstový faktor (EGF) a fibroblastový růstový faktor (FGF-2) (5).

Nepřímými regulátory sekrece prolaktinu působícími prostřednictvím změn sekrece dopaminu jsou opioidy a serotonin, což má význam při rozvoji polékové hyperprolaktinémie.

Fyziologické účinky prolaktinu

Účinky na mléčnou žlázu

Prolaktin je hormon nezbytný pro rozvoj mléčné žlázy a pro laktaci u všech savců. Ovlivňuje především postnatální vývoj mléčné žlázy, jehož maximum probíhá v období puberty. Na pubertálním rozvoji a růstu mléčné žlázy se podílí především estrogény, růstový hormon a inzulín podobný růstový faktor – I (IGF-I). V pozdějších stadiích puberty pak dochází k větvení tubulů, jejich pučení a rozvoji alveolů především pod vlivem prolaktinu a progesteronu (6).

V průběhu těhotenství dochází pod vlivem prolaktinu k proliferaci lobuloalveolárního epitelu. Na této proliferaci se dále účastní placentární laktogeny, progesteron a na autokrinní a parakrinní úrovni také řada růstových faktorů. Po porodu dochází k výrazným hormonálním změnám, z nichž dominuje náhlý pokles koncentrací progesteronu a placentárních laktogenů a vzestup koncentrací prolaktinu. Jejich důsledkem je přeměna lobuloalveolárního epitelu na sekreční typ a tvorba mateřského mléka a následná laktace (7).

Účinky na reprodukční funkce

U žen působí prolaktin na reprodukční funkce inhibičně na všech třech základních úrovních – hypotalamické, hypofyzární a ovariální. Na úrovni hypotalamické snižuje sekreci gonadoliberinu (GnRH) a tonus důležitý pro pulzatilní sekreci luteotropního hormonu (LH) hypofýzou, kdy se snižuje jak kvantitativní sekrece, tak amplituda a četnost sekrečních pulzů LH (8). Na úrovni ovariální prolaktin inhibuje ovariální folikulogenezu a inhibuje aktivitu aromatázy v buňkách zona granulóza, což má za následek sníženou syntézu estradiolu. U lidí prolaktin přispívá k zániku corpus luteum. Výše popsané endokrinologické důsledky hyperprolaktinémie mohou vést buď k amenoree nebo

k anovulačním cyklům. Pokud k ovulaci u hyperprolaktinémie dojde, pak bývá defektní luteální fáze cyklu a obvykle tak dalším mechanismem dochází k infertilitě. Všechny tyto důsledky nejsou ale konstantní a nejvíce závisí na stupni hyperprolaktinémie.

U mužů je působení prolaktinu na reprodukční funkce obdobné, tedy inhibiční, včetně obdobných patogenetických mechanismů. Hyperprolaktinémie tedy může u mužů vést ke ztrátě libida eventuálně k impotenci. Zajímavý je vliv prolaktinu na prostatu, kdy zvyšuje expresi receptorů pro LH a FSH ve varlatech a receptorů pro androgeny v prostatě a může být tedy faktorem přispívajícím k hyperplazii prostaty.

Další účinky

Prolaktin je rovněž hormonem působícím na vodní a elektrolytovou rovnováhu organismu. I když u člověka nejsou tyto jeho účinky patrně klinicky podstatné, například u ryb je z tohoto hlediska esenciálním hormonem účastnícím se v osmoregulaci. U savců prolaktin zvyšuje absorpci řady minerálů ve střevě. V mléčné žláze pak prolaktin stimuluje produkci parathormon-related peptide (PTH-rP), který pak ovlivňuje jak lokálně, tak systémově metabolismus kalcia, což je patrně důležité v průběhu laktace. Existují publikace, prokazující souvislost hyperprolaktinémie se snížením kostní denzity (9). Mechanismus tohoto působení je patrně komplexní a zahrnuje snížení hladin estrogenů, zvýšení sekrece PTH-rP a patrně i přímý účinek prolaktinu na kost.

Prolaktin se pravděpodobně svým centrálním účinkem podílí na ovlivnění chování obratlovců včetně člověka. Uvažuje se zejména o regulaci „rodičovského chování“, ovlivnění reakce na stres, orexigenním účinku, analgetickým působením a ovlivnění spánkové aktivity (10).

Studovány jsou i další účinky prolaktinu. Mezi ně patří účinek imunostimulační a patrně i stimulační vliv na hemopoezu. Uvažuje se o tom, že se částečně podílí na odlišné imunitní odpovědi žen. Dále byla prokázána existence receptorů pro prolaktin v játrech, střevu a pankreatu a pravděpodobné je tedy i působení prolaktinu na metabolické procesy.

Hyperprolaktinémie

Normální sérové koncentrace prolaktinu jsou orientačně pro dospělé muže pod 500 mIU/l a pro ženy mimo těhotenství a laktaci pod 800 mIU/l. Hyperprolaktinémií rozumíme zvýšení sérových koncentrací prolaktinu nad horní hranici příslušné normy a můžeme ji rozdělit na hyperprolaktinémii fyziologickou a patologickou. Patologickou hyperprolaktinémii označujeme trvale zvýšené sérové koncentrace prolaktinu mimo období těhotenství a laktace.

Příčiny hyperprolaktinémie

Se zvýšenými sérovými koncentracemi prolaktinu se můžeme setkat i za fyziologických okolností. V těhotenství se koncentrace prolaktinu zvyšují přibližně desetkrát, v období kojení 5–8krát. Dále je nutno počítat s tím, že sekrece

prolaktinu je epizodická, s přibližně jedním pulzem každé dvě hodiny. Koncentrace prolaktinu se dále zvyšují asi dvě hodiny po usnutí a toto zvýšení trvá přibližně jednu hodinu po probuzení. Koncentrace prolaktinu se dále zvyšují při stresu, orgasmu, dráždění prsní bradavky.

Častou příčinou hyperprolaktinémie bývá užívání některých léků. Jsou to léky, které interferují se syntézou dopaminu, jeho uvolňováním nebo působením na úrovni receptorové a postreceptorové, kam patří především řada neuroleptik (chlorpromazin, haloperidol, perfenazin, tiaprid). Některá antidepresiva působící prostřednictvím ovlivnění metabolismu serotoninu rovněž mohou vyvolat hyperprolaktinémii. K elevaci koncentrací prolaktinu vedou i některá centrálně působící antihypertenziva (α -metyldopa, reserpin). Přímými stimulatory sekrece prolaktinu jsou opiáty. Dále sekreci prolaktinu zvyšují blokátory H_2 receptorů podávané intravenózně, estrogeny, metoclopramid.

K patologickým příčinám hyperprolaktinémie patří afekce, které vedou k poškození stopky hypofýzy. Jsou to především tumory v hypotalamo-hypofyzární oblasti (kraniofaryngeomy, Rathkeho cysty, hamartomy, gliomy, meningiomy), granulomatózní onemocnění (sarkoidóza, histiocytóza X), hypofyzární tumory utlačující stopku hypofýzy bez ohledu na hormonální aktivitu (pseudoprolaktinový mechanismus), karotická aneuryzmata, empty sella, ozáření této oblasti (11).

Nejčastější příčinou patologické hyperprolaktinémie jsou prolaktin produkující adenomy hypofýzy (prolaktinomy), které budou blíže rozebírány níže. Shrnutí základních příčin hyperprolaktinémie je uvedeno v tabulce 1.

Klinický obraz hyperprolaktinémie

Klinický obraz hyperprolaktinémie může být různý, od asymptomatického průběhu až po klinicky typicky vyjádřený. Klinický obraz závisí na stupni hyperprolaktinémie a na tom, o jakého pacienta se jedná. Klinický obraz se liší u žen v produktivním věku od žen postmenopauzálních a s odlišným klinickým obrazem se setkáváme u mužů.

U žen v produktivním věku jsou časným příznakem poruchy menstruačního cyklu od oligomenorey až po sekundární amenoreu. Pokud by hyperprolaktinémie vznikla před menarche, byla by přítomna amenorea primární. Vzácně se ale můžeme setkat s hypermenoreou jako následkem zkrácené

luteální fáze. Poruchy menstruačního krvácení však mohou být zastřeny užíváním perorálních antikoneptiv. Kromě poruch menstruačního cyklu dochází většinou k anovulaci a tedy k infertilitě, která může být někdy jediným projevem hyperprolaktinémie. Dalším příznakem je galaktorea různého stupně, od mírné sekrece po expresi až po sekreci spontánní. Galaktorea se podle různých pramenů vyskytuje u 30–80 % žen s hyperprolaktinémií a je obvykle spojena s poruchou menstruačního cyklu, vzácněji se vyskytuje i jako příznak samostatný. Dalšími projevy hyperprolaktinémie mohou být dyspareunie a snížení libida především díky sníženým hladinám estrogenů, které při dlouhém trvání mohou též vést ke snížení obsahu minerálu v kostech. V některých případech může být přítomen mírný hirsutismus a seborea v důsledku nižšího poměru koncentrací estrogenů a androgenů. U postmenopauzálních žen jsou příznaky hyperprolaktinémie chudší a méně nápadné a samozřejmě chybí poruchy menstruačního cyklu, které jsou jinak časným a velmi frekventním klinickým příznakem hyperprolaktinémie (12).

U mužů je nejčastějším projevem hyperprolaktinémie postupné snižování libida a potence, snížení objemu ejakulátu a někdy též oligozoospermie. Galaktorea nebo gynecomastie bývají přítomny méně často, přibližně v 10–30 % případů. Mohou se vyskytovat i další projevy hypogonadizmu jako zpomalení růstu vousů, svalové atrofie, zvýšení procenta tělesného tuku (13).

U obou pohlaví se můžeme setkat s mírným nárůstem hmotnosti, retencí tekutin, psychickými změnami (emoční labilitou, úzkostí, únavností).

Prolaktinom

Patologicko-anatomickým podkladem hyperprolaktinémie může být hyperplazie hypofyzárních laktotrofních buněk nebo hypofyzární prolaktin produkující tumor. Hyperplazii laktotrofních buněk je prakticky nemožné diagnostikovat intravitálně, histologicky byla prokázána u pacientů s dlouhotrvající primární hypotyreózou a v okolí ACTH produkujících adenomů hypofýzy.

Prolaktin produkující tumory jsou v naprosté většině případy adenomy (mikroadenomy < 10 mm; makroadenomy > 10 mm). Jedná se o nejčastěji se vyskytující hypofyzární tumory. Histologicky jsou obvykle chromofobní nebo mírně eozinofilní, složené z řídce a drobně granulovaných

Tabulka 1. Příčiny hyperprolaktinémie

fyzilogická hyperprolaktinémie	spánek, stres, těhotenství, laktace, orgasmus, stimulace mamil
poléková hyperprolaktinémie	blokátory dopaminových receptorů: fenothiaziny (chlorpromazin, plegomazin, prochlorperazin, perfenazin, thioridazin aj.), butyrofenony (haloperidol, pimozid, fluspirilen, melperon aj.), deriváty tiapridu (tiaprid, sulpirid, metoclopramid, cisaprid, domperidon) inhibitory syntézy dopaminu: α -metyldopa tricyklická antidepresiva: imipramin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin, desipramin, clomipramin, lofepramin inhibitory serotoninového reuptake: fluoxetin, fluvoxamin, citalopram, sertralin, paroxetin ostatní: rezerpin, opiáty, H_2 blokátory parenterálně podávané, imipraminy, antagonisté Ca kanálu, estrogeny
patologická hyperprolaktinémie	poškození hypotalamu a stopky hypofýzy, hypofyzární onemocnění (prolaktinomy, jiné tumory, infiltrativní onemocnění, empty sella), primární hypotyreóza, syndrom polycystických ovarií, neurogenní příčiny (poškození míchy, onemocnění hrudní stěny), chronické renální selhání, jaterní cirhóza

(vzácněji hustě granulovaných) laktotrofů s velkými jádry a jadérky (14). Kromě adenomů s izolovanou nadprodukcí prolaktinu se vyskytují adenomy s smíšenou sekrecí, z nich jsou nejčastější adenomy s kosekreací růstového hormonu a prolaktinu, které jsou složeny ze dvou populací buněk, somatotrofní a laktotrofní. V tom případě se kromě příznaků hyperprolaktinémie v klinickém obraze setkáváme s příznaky akromegalie, eventuálně gigantizmu. Kosekrece prolaktinu s jinými hormony je poměrně vzácná. Kromě naprosto převažujícího sporadického výskytu prolaktinomů může být prolaktinom složkou genetického syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie typu I (MEN I), jehož složkami jsou: adenom hypofýzy (nejčastější jsou afunkční adenomy; prolaktinomy tvoří <5 %), tumory endokrinního pankreatu (nejčastěji gastrinom a inzulinom), hyperparathyreóza a nekonstantně další tumory (karcinoid, bronchiální adenom, adrenokortikální adenomy, lipomy).

Klinický obraz

Klinický obraz prolaktinomu je dán kombinací příznaků hyperprolaktinémie, které byly uvedeny výše, dalších endokrinních poruch a příznaků způsobených tumorem hypofýzy.

Z endokrinologických poruch může docházet kromě zmíněné hyperprolaktinémie také k hormonálním deficitům způsobeným útlakem okolní zdravé hypofyzární tkáně. Může docházet k nedostatečnosti sekrece jednoho nebo více hormonů předního laloku hypofýzy (parciální hypopituitarismus), nebo k nedostatečné sekreci všech hormonů předního laloku hypofýzy (panhypopituitarismus). Při kompresi stopky hypofýzy se může objevit diabetes insipidus.

K obecným příznakům tumorů hypofýzy patří také příznaky podmíněné lokálním invazivním růstem nebo komplikacemi, jako jsou hemoragie, infarzace, syndrom empty sella nebo vzácná maligní transformace. Příznaky z lokální invaze záleží na tom, jaká struktura je postižena. Při útlaku tractus opticus, ke kterému dochází v oblasti chiasma opticum, může docházet k bitemporální hemianopii, k horním kvadrantovým nebo bitemporálním defektům zorného pole, někdy i ke ztrátě zraku. Pokud dochází při supraselární propagaci k útlaku hypotalamických struktur, mohou se objevit poruchy termoregulace, poruchy příjmu potravy, poruchy příjmu tekutin a pocitu žízně, diabetes insipidus, poruchy spánku, poruchy chování nebo dysfunkce vegetativního nervového systému. Při paraselární propagaci do sinus cavernosus se mohou objevit poruchy čítí v obličejí či poruchy funkce okohybných nervů (ptóza, diplopie, ophthalmoplegie). Vzácněji může docházet k příznakům z tlaku na temporální lalok (temporální epilepsie) nebo k příznakům z útlaku centrálních struktur (hydrocefalus, bolesti hlavy, psychické poruchy) (15).

Prolaktinom u žen a u mužů

Jak vyplývá z výše uvedeného popisu klinického obrazu hyperprolaktinémie a prolaktinomů, liší se klinický obraz prolaktinomu u žen a u mužů. U žen, zejména

u žen v reprodukčním věku, se klinicky významné zvýšení koncentrací prolaktinu projeví poměrně časně poruchami menstruačního cyklu a případně galaktoreou. Prolaktinom tedy u nich bývá diagnostikován dříve a u žen se proto ve většině případů setkáváme s mikroprolaktinomy. Oproti tomu u mužů bývají relativně časnými příznaky pokles libida a potence, které bývají pacienti a někdy i lékaři často přičítány stárnutí a bagatelizovány. Prolaktinom se proto u mužů vyvíjí déle, bývá diagnostikován později a ve vyšším věku a často se již jedná o makroprolaktinom, který na sebe často upozorní až příznaky z útlaku okolních struktur.

Prolaktinom v těhotenství

Vztah prolaktinomu a těhotenství je důležitý ze třech základních hledisek.

Prvním hlediskem je otázka bezpečnosti užívání perorální kontraceptiv u pacientek s prolaktinomem. Je totiž známo, že estrogeny mohou podporovat růst prolaktinomu. V současných preparátech používaných k perorální antikoncepci je tak malé množství estrogenů, že riziko akcelerace růstu tumoru je zanedbatelné a užívání perorálních kontraceptiv není tedy kontraindikované. Vhodnější je používání preparátů s nižším obsahem estrogenů.

Druhým důležitým aspektem je možnost otěhotnění u pacientek s prolaktinomem. Jak bylo uvedeno, častým důsledkem hyperprolaktinémie bývá anovulace nebo defektní luteální fáze, a tedy infertilita. Ta může být často jediným projevem hyperprolaktinémie. Pacientky s prolaktinomem, ale i pacientky s idiopatickou hyperprolaktinémií, které nemohou otěhotnět, je tedy nutno léčit s cílem snížit sérové koncentrace prolaktinu k normě, respektive k hladinám, při kterých se obnoví ovulační cyklus.

Třetím aspektem je pak samotné těhotenství a riziko expanze prolaktinomu v těhotenství. Zhruba lze říci, že riziko expanzivního růstu prolaktinomu v těhotenství je u mikroprolaktinomů nízké, menší než 5 %, zatímco u makroprolaktinomů je významně vyšší, asi mezi 15–25 %. U pacientek s mikroprolaktinomem je tedy průběh těhotenství v naprosté většině případů normální a není provázen vyšším rizikem malformací, předčasného porodu ani kongenitálních malformací. Pokud pacientka s mikroprolaktinomem otěhotní, můžeme přerušit léčbu dopaminergními agonisty, kterou pak obnovujeme až po ukončení laktace. V tom případě pacientky častěji sledujeme a pátráme aktivně po příznacích možného expanzivního růstu tumoru (bolesti hlavy, porucha perimetru). U makroprolaktinomů obvykle léčbu dopaminergními agonisty v těhotenství nepřerušujeme a v průběhu těhotenství monitorujeme prolaktinémii, vyšetření perimetru, v případě potřeby i vyšetření hypofýzy nukleární magnetickou rezonancí (MR) (16).

Pseudoprolaktinom

Pseudoprolaktinom je název pro afunkční tumor selární krajiny, zpravidla afunkční adenom hypofýzy, který je doprovázen hyperprolaktinémií. Ta má svůj původ nikoliv v hormonální nadprodukcí tumorem, ale ve zvýšené

produkcí prolaktinu zdravou hypofyzární tkání. Ta je důsledkem sníženého transportu dopaminu přes tumorem utlačovanou stopku hypofýzy a následné dezinhibice sekrece prolaktinu.

Vyšetření pacientů s hyperprolaktinémií a prolaktinomem

Klinické vyšetření

Klinické vyšetření vychází ze znalosti klinického obrazu hyperprolaktinémie a prolaktinomu. Pátráme po klinických příznacích hyperprolaktinémie, rozebíráme menstruační cyklus u žen, sexuální funkce u mužů a aktivně se ptáme na galaktoreu spontánní i po expresi. Pátráme též po příznacích eventuálního expanzivního růstu prolaktinomu a po příznacích dysfunkce hypofýzy. Důležitá je též pečlivá farmakologická anamnéza (viz polékové příčiny hyperprolaktinémie).

Endokrinologické vyšetření

Nejdůležitější je vyšetření bazálních koncentrací prolaktinu. Vyšetření komerčními imunometrickými soupravami je poměrně spolehlivé a přesné. Falešně nižší výsledky bývají u velmi vysokých koncentrací prolaktinu, kdy je nutno vzorky před měřením adekvátně naředit. Naopak s falešně zvýšenými koncentracemi prolaktinu se setkáváme v přítomnosti endogenních protilátek proti prolaktinu, nebo při existenci biologicky málo aktivních forem prolaktinu o velké molekule – „large prolactin“ (50–60 kDa); „very large prolactin“ (150 kDa). Vzhledem k epizodické sekreci prolaktinu a k její ovlivnitelnosti řadou faktorů je vhodnější vycházet z průměrných hodnot z několika měření (například třech v jednohodinovém intervalu) (17). V klinické praxi a při určité zkušenosti však často vystačíme se stanovením jednorázovým. Při rozlišení hyperprolaktinémie při prolaktinomech od pseudoprolaktinomu či idiopatické hyperprolaktinémie byla zkoušena řada dynamických testů (supresivních i stimulačních), žádný z nich se však neosvědčil a nejsou rutinně v diferenciální diagnóze hyperprolaktinémie používány. V klinické praxi se řídíme spíše zkušeností a bazálními koncentracemi prolaktinu.

Protože je známo, že při primární hypotyreóze dochází ke zvýšení koncentrací RH, který nespecificky stimuluje sekreci prolaktinu, patří k laboratornímu vyšetření pacientů s hyperprolaktinémií též vyšetření funkce štítné žlázy (TSH, fT4).

Jak bylo uvedeno výše, zejména u makroprolaktinomu se můžeme setkat s útlakem zdravé hypofyzární tkáně, proto k vyšetření pacientů s prolaktinomem či pseudoprolaktinomem patří též posouzení sekrece ostatních hormonů adenohypofýzy. Kromě uvedené tyreoidální funkce je to především funkce hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikální osy (vyšetřujeme bazální koncentrace plazmatického kortizolu, v případě potřeby i kortizolémie v průběhu stimulačních testů), dále vyšetřujeme funkci hypotalamo-hypofýzo-gonadální osy (u mužů LH, FSH, testosteron; u žen anamnestický rozbor menstruačního cyklu). V dlouhodo-

bém horizontu a po eventuálním chirurgickém či radio-terapeutickém řešení prolaktinomu je důležité i posouzení sekrece růstového hormonu.

Zobrazovací metody při vyšetření hypofýzy

Při podezření na prolaktinom je nutné použít některou ze zobrazovacích metod hypofýzy. V současnosti máme k dispozici počítačovou tomografii (CT) a nukleární magnetickou rezonanci (MR). MR je vyšetření přesnější a zpravidla přínosnější. Výhodou MR je, že se jedná o vyšetření senzitivnější než CT, bezpečnější z hlediska podání intravenózní kontrastní látky, zobrazí i malé mikroadenomy, je schopna rozlišit přední a zadní lalok hypofýzy, předoperačně odlišit karotické aneurysma od jiných expanzivních procesů (18). Nevýhodou MR je její vyšší cena, poněkud horší zobrazení měkkých tkání a n. opticus. U některých pacientů může být MR kontraindikována nebo ji není možno provést, zde má stále své uplatnění vyšetření CT. Jeho výhodou je lepší zobrazení invaze do kostních struktur, lépe zobrazí mikrokalcifikace typické pro kraniofaryngeomy, meningeomy a chordomy a je levnější. Nevýhodami CT je vyšší radiační zátěž, menší bezpečnost z hlediska podání intravenózního kontrastu, je méně senzitivní a nezobrazí malé mikroadenomy hypofýzy. Další metodou, která však není rutinně používána, je radioizotopové vyšetření po podání radioligandu D2 receptorů, například ¹²³I-IBZM (jodobenzamid) – SPECT (single photon emission CT). Jeho cena je však velmi vysoká v porovnání s jeho výtěžností.

Ostatní vyšetření

Nedílnou součástí vyšetření pacientů s prolaktinomy je vyšetření oftalmologické, především vyšetření perimetru. Dále je indikované vyšetření kostní denzitometrie, zejména u dlouhotrvající hyperprolaktinémie a při přítomnosti hypogonadizmu. V konkrétních klinických situacích mohou být indikovány i další vyšetření.

Léčba pacientů s hyperprolaktinémií a prolaktinomem

Cílem léčby pacientů s hyperprolaktinémií je normalizace sérových koncentrací prolaktinu a odstranění klinických projevů hyperprolaktinémie. U pacientů s prolaktinomy je navíc cílem léčby zmenšení velikosti či vymizení prolaktinomu při současném zlepšení či alespoň zachování funkce předního laloku hypofýzy. Vždy musíme léčit s ohledem na prvotní příčinu hyperprolaktinémie a s ohledem na cíl léčby. U pacientů s polékovou hyperprolaktinémií bychom měli léčit ve spolupráci s příslušným odborníkem (psychiatrem) a konzultovat s ním možnost změny antidopaminergní medikace za jinou. Při hyperprolaktinémii a současné hypotyreóze musíme zároveň substituční léčbou upravit funkci štítné žlázy. Pokud je hyperprolaktinémie způsobena pseudoprolaktinomovým mechanismem, je třeba adekvátně léčit příslušnou selární expanzi.

V léčbě hyperprolaktinémie jako takové a prolaktinomu máme k dispozici tři základní druhy léčby. Je to léčba medikamentózní, chirurgická a radiační.

Medikamentózní léčba

Hyperprolaktinémii ovlivňujeme podáváním dopaminergních agonistů. Prolaktinomy jsou v současnosti jedinými hypofyzárními tumory, u nichž je primárně indikována medikamentózní terapie dopaminergními agonisty a u nichž má tato terapie lepší výsledky než terapie chirurgická. Dopaminergní agonisté se váží na D2 receptory na membráně laktotrofních buněk a inhibují syntézu a uvolňování prolaktinu. V naprosté většině případů dojde k signifikantnímu poklesu či k normalizaci prolaktinémie. Kromě toho u prolaktinomů vede tato léčba často k významnému zmenšení objemu a u části pacientů i k vymizení prolaktinomu. Primárně medikamentózní léčbu volíme i u velkých makroprolaktinomů, kde v důsledku jejich zmenšení dochází často i k vymizení příznaků z útlaku, například k normalizaci rozsahu zorného pole. Kromě popsaných účinků dochází po normalizaci prolaktinémie následně i k úpravě ostatních poruch vyplývajících z hyperprolaktinémie, k normalizaci menstruačního cyklu a k obnovení ovulačních cyklů u žen a k obnovení potence a zlepšení libida u mužů (pokud není zároveň přítomen deficit gonadotropinů).

V současné době jsou na našem trhu registrovány následující preparáty: tergurid (Mysalfon®, tbl. 0,5 mg, Léčiva), bromokriptin (Serocryptin®, tbl. 2,5 mg, Serono; Medocryptin®, tbl. 2,5 mg, Medochemie; Parlodel® tbl. 2,5 mg, Novartis), quinagolid (Norprolac®, tbl. 25, 75, 150 µg, Novartis) a kabergolin (Dostinex®, tbl. 0,5 mg, Pharmacia). Dávky používané k léčbě prolaktinomů jsou velmi individuální (přibližně 0,5–6 mg terguridu denně; 2,5–30 mg bromokriptinu denně; 25–300 µg quinagolidu denně). Poměrně časté jsou nežádoucí vedlejší účinky léčby dopaminergními agonisty, ke kterým patří gastrointestinální obtíže (nauzea, zvracení), ortostatické hypotenze, pocity slabosti, ospalosti, pocity chladu, někdy i psychické změny a bolesti hlavy. Je proto nutno začínat léčbu dávkami nízkými, zpravidla 1 tbl. na noc a dávku zvyšovat postupně dle tolerance až na dávku účinnou. Je výhodné podávat tablety s jídlem a maximální dávku podávat večer (na noc). Při špatné toleranci jednoho preparátu je nutno vyzkoušet preparát jiný. Zvláštní postavení má vzhledem ke svému dlouhému biologickému poločasů kabergolin, který se podává jednou, nebo maximálně dvakrát týdně a obvyklá dávka se pohybuje mezi 0,5–3 mg týdně. Při ukončování terapie dopaminergními agonisty je nutno mít na zřeteli fakt, že může docházet opět ke zvyšování prolaktinémie a růstu prolaktinomu, někdy i poměrně rychlému (rebound fenomén) (19).

Zvláštní taktiku má léčba dopaminergními agonisty v graviditě, hlavní problémy a zásady jsou uvedeny výše. V podstatě lze říci, že zvláště u makroprolaktinomů, vzhledem k riziku jejich progresivního růstu, ponecháváme léčbu dopaminergními agonisty i v průběhu gravidity až do porodu. Po porodu léčbu přerušujeme, abychom netlumili laktaci. Pokud pacientkám v graviditě dopaminergní agonisty nepodáváme, je nutno sledovat perimetr, ptát se na výskyt bolestí hlavy a v případě nutnosti monitorovat velikost tumoru, v těhotenství nejlépe MR, pokud není kontraindikována (20).

Pokud je cílem léčby dopaminergními agonisty obnova ovulace a terapie samotnými dopaminergními agonisty i při normalizaci prolaktinémie není účinná, kombinujeme tuto léčbu s podáváním klomifenu.

Chirurgická léčba

Chirurgické řešení prolaktinomů je indikováno zřídka vzhledem k tomu, že medikamentózní léčba má ve většině případů lepší výsledky, a k tomu, že chirurgická intervence může vést ke zhoršení funkce, zbývající zdravé tkáně hypofýzy. Neurochirurgické řešení proto indikujeme při málo časté rezistenci na medikamentózní léčbu, nebo při komplikacích tumoru, jako je píštěl s likvoreou, nebo krvácení do makroadenomu (u neléčených pacientů, i v průběhu medikamentózní léčby) s jeho expanzí a s příznaky z útlaku. Hemoragie do makroadenomu s jeho expanzí projevující se bolestmi hlavy a defektem zorného pole je náhlou příhodou vyžadující urgentní neurochirurgické řešení. Plánované neurochirurgické výkony na prolaktinomech jsou dnes v naprosté většině prováděny z transsfenoidálního přístupu.

Radiační léčba

Rovněž radiační léčba je u prolaktinomů prováděna zřídka. Její indikaci je opět rezistence na léčbu medikamentózní. Dále ji můžeme použít při lokalizaci prolaktinomu v místech nepřístupných chirurgickému řešení a současné rezistenci na medikamentózní léčbu. Dále pak u pacientů, kteří netolerují léčbu dopaminergními agonisty a chirurgická léčba je u nich kontraindikována. V našich podmínkách preferujeme stereotaktické ozáření Leksellovým gamanožem.

Závěr

Hyperprolaktinémie je poměrně častým laboratorním nálezem a prolaktinomy jsou nejčastějšími tumory hypofýzy. Jak bylo uvedeno, příčiny hyperprolaktinémie mohou být různé, od příčin zcela nezávažných až po příčiny závažné. Rovněž klinický obraz může být různý, od asymptomatického až po klinicky výraznou manifestaci. Je proto nutné vždy za pomoci pečlivé anamnézy, klinického vyšetření a za použití pomocných metod se současnou znalostí jejich interpretace rozhodnout o významnosti nálezu hyperprolaktinémie a o její primární příčině. Na základě tohoto rozhodnutí pak určit další postup, kterým může být pouhé sledování, ale i intenzivní léčba medikamentózní, či vzácněji léčba chirurgická eventuálně radiační. Je nutno zdůraznit, že primární léčbou pacientů s prolaktinomem je léčba medikamentózní a je hrubou chybou indikovat chirurgické řešení tumoru hypofýzy bez znalosti sérových koncentrací prolaktinu. Péče o pacienty s hyperprolaktinémií a prolaktinomy je péče multidisciplinární, na které se podílí endokrinologové, gynekologové, rentgenologové, někdy i neurochirurgové či radioterapeuti. Rozhodnutí o klinickém postupu zvláště u nejasných případů by mělo spadat do kompetence pracoviště, které má s touto problematikou zkušenosti, nejlépe pracoviště endokrinologického.

Literatura

1. Riddle O, Bates RW, Dykshorn, SW. The preparation, identification and assay of prolactin – a hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol* 1933; 105: 191–199.
2. Sinha YN. Structural variants of prolactin: Occurrence and physiological significance. *Endocr Rev* 1995; 16: 354–369.
3. Kelly M, Rubinstein M, Asa S, Zhang G, Saez C, Bunzow JR, Allen RG, Hnasko R, Ben – Jonathan A, Grandy DK, Low HJ. Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor – deficient mice. *Neuron* 1997; 19: 103–113.
4. Yan GZ, Pan WT, Bancroft C. Thyrotropin – releasing hormone action on the prolactin promoter is mediated by the POU protein Pit-1. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 535–541.
5. Porter TE, Wiles CD, Frawley LS. Stimulation of lactotroph differentiation in vitro by fibroblast growth factor. *Endocrinology* 1994; 134: 164–168.
6. Topper YJ, Freeman CS. Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev* 1980; 60: 1049–1106.
7. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 13–34.
8. Cohen-Becker I, Selmanoff M, Wise P. Hyperprolactinemia alters the frequency and amplitude of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rat. *Neuroendocrinol* 1986; 42: 328–333.
9. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, Mc Arthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980; 303: 1511–1514.
10. Sobrinho LG. The psychogenic effects of prolactin. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 38.
11. Faglia G. Prolactinomas and hyperprolactinemic syndrome. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds.) *Endocrinology* 4th Edition Saunders Philadelphia USA 2000: 329–342.
12. Maor Y, Berezin M. Hyperprolactinemia in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1997; 67: 693–698.
13. Walsh JP, Pullan PT. Hyperprolactinaemia in males: a heterogeneous disorder. *Aust N Z J Med* 1997; 27: 385–390.
14. Terada T, Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E. Incidence, pathology, and recurrence of pituitary adenomas: study of 647 unselected surgical cases. *Endocr Pathol* 1995; 6: 301–310.
15. Melmed S. Evaluation of pituitary masses. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds.) *Endocrinology* 4th Edition Saunders Philadelphia USA 2000: 282–287.
16. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 1979; 121: 363–372.
17. Arafah BM, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3507–3512.
18. Seidl Z, Obenberger J, Marek J, Hana V, Vaněčková M. MRI – diagnostic and follow – up tool for microprolactinomas. *Funct Neurol* 2000; 15: 47–51.
19. Colao A, Merola B, Sarnacchiaro F, Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, Cerbone G, Ferone D, Lombardi G. Comparison among different dopamine-agonists of new formulation in the clinical management of macroprolactinomas. *Horm Res* 1995; 44: 222–228.
20. Marek J. Léčba hypofyzárních adenomů. In: Marek J (ed). *Farmakoterapie vnitřních nemocí Grada Praha* 1995: 275–279.