

A hyperprolactinaemiás állapotok diagnózisa, differenciáldiagnózisa és kezelése

Iván Gabriella, Góth Miklós

A hyperprolactinaemia az egyik leggyakrabban előforduló endokrin megbetegedés. Leggyakoribb oka a hypothyreosisban és a bizonyos gyógyszerek szedése során mellékhatásként megjelenő formák mellett a hypophysis prolaktint termelő microadenomája (átmérője <10 mm) és macroadenomája (átmérője ≥ 10 mm). A hypophysis kóros elváltozásain kívül számos fiziológiai állapot is okozhat zömében átmeneti hormonszint-emelkedést, ezért az anamnézisen, klinikai tüneteken, laboratóriumi vizsgálatokon és képalkotó eljárásokon alapuló pontos diagnózis felállítása alapvető. Ezenfelül kizárandó a macroprolactinaemia is, amely döntően nem hypophysis-tumorral kapcsolatos eltérés. A prolactinómák a leggyakrabban előforduló hypophysis-tumorsejtű adenómák 30-40%-át teszik ki. A hyperprolactinaemia jellegzetes klinikai képpel jár, amelyeket macroadenoma esetében színezhetnek a daganat nagyságából eredő kompressziós jelek. Nőknél a klasszikus tünetek a különböző súlyosságú menstruációs zavarok, így a primer vagy szekunder amenorrhoea, oligomenorrhoea, rövid luteális fázis, infertilitás, illetve a tejsorgás. Férfiak esetében a libidócsökkenés, impotencia, infertilitás, gynaecomastia és ritkán a tejsorgás a jellegzetes tünet. Bármely eredetű primer hyperprolactinaemia kezelésében az elsőként választandó kezelés a gyógyszeres terápia, nevezetesen a dopaminagonista kezelés. A dopaminagonista (bromocriptin, valamint az újabban kifejlesztett quinagolid és cabergolin) kezelés az esetek közel 90%-ában hatásos, és nagyon lényeges, hogy nemcsak a szérum prolaktinszintjét redukálja, hanem többnyire a tumorméretet is csökkenti, ezért manapság prolactinoma esetén idegsebészeti műtét vagy sugárkezelés csak ritkán, speciális esetekben válik szükségessé.

hyperprolactinaemia, prolactinoma, dopaminagonista kezelés

DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERPROLACTINAEMIA

Hyperprolactinaemia is one of the most common endocrine diseases. Besides hypothyroidism-associated hyperprolactinaemia and that arising as a side effect of certain drugs, the most common cause of hyperprolactinaemia is a pituitary microadenoma (<10 mm in diameter) or macroadenoma (≥ 10 mm) that produces prolactin (prolactinoma). In addition, several physiological conditions can elevate (mostly temporarily) the serum prolactin level, therefore, setting up the precise diagnosis requires careful evaluation of the patient's history and the laboratory, clinical, and imaging findings. Moreover, macroprolactinaemia, which is usually not a pituitary tumour-related disease, should also be ruled out. Prolactinomas represent the most common form of functioning pituitary adenomas, accounting for 30-40% of such tumours. The typical clinical symptoms of hyperprolactinaemia may be modulated by the mass effect of macroadenomas. In women the disease typically manifests as menstrual disturbance of various degree, including primary or secondary amenorrhoea, oligomenorrhoea, short luteal phase, infertility and galactorrhoea. In men reduced libido, impotence, infertility, gynaecomastia and, rarely, galactorrhoea are the typical symptoms. Dopamine agonist therapy is the first choice of treatment.

Dopamine agonist therapy (bromocriptine and the recently developed quinagolide and cabergoline) successfully lowers the serum prolactin level in nearly 90% of cases, and, importantly, it also reduces the size of the tumour in the majority of cases. This explains why today surgery and radiotherapy are only used in rare special cases of prolactinoma.

hyperprolactinaemia, prolactinoma, dopamine agonist therapy

dr. Iván Gabriella: Budapest II. Kerületi Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat, Szakorvosi Rendelőintézet, Belgyógyászat/Health Service of the Municipality 2nd District, Budapest, Polyclinic, Department of Internal Medicine; Budapest

dr. Góth Miklós (levelező szerző/correspondent): Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály, Endokrin Szakprofil/National Medical Center, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology; H-1135 Budapest, Szabolcs u. 33. E-mail: goth@ogyik.hu

Érkezett: 2006. július 17. Elfogadva: 2006. augusztus 8.

A prolaktin 198 aminosavat tartalmazó, monomer, azaz biológiailag aktív formában 23 kDa molekulatömegű hormon, amelyet főként az adenohypophysis laktotrop sejtjei választanak el. Az elmúlt évtizedben egyértelműen bizonyítást nyert, hogy a prolaktinszintézis nem korlátozódik az adenohypophysisre, hanem számos más, úgynevezett extrahypophysealis szövetben, mint például a központi idegrendszerben és az immunrendszer sejtjeiben, de a placenta decidualis sejtjeiben is termelődik (1, 2). Elválasztása pulzatis és diurnális ritmicitást mutat, legmagasabb szintje az alvás „rapid eye movement” fázisában észlelhető. A prolaktin elnevezés, ahogy az a legtöbb tankönyvben is szerepel, egyetlen, évtizedekkel ezelőtt is jól ismert funkcióra, a tejelválasztás megindítására és fenntartására utal, azonban biológiai szerepe nem korlátozódik a reprodukció egyetlen „kitüntetett” szakaszára, nevezetesen a szoptatás, az ivadékgondozás időszakára (2). Talán meglepő, de a prolaktinnak több ismert hatásáról van tudomásunk, mint az összes hypophysishormonnak együttvéve, ráadásul receptora – kevés kivételtől eltekintve – minden szervben, szövetben megtalálható (3). Meg-

állapítható tehát, hogy a prolaktin a szervezet homeosztázisa szabályozásának és fenntartásának egyik legfontosabb humorális résztvevője.

A prolaktin a szervezet homeosztázisa szabályozásának és fenntartásának egyik legfontosabb humorális résztvevője.

állapítható tehát, hogy a prolaktin a szervezet homeosztázisa szabályozásának és fenntartásának egyik legfontosabb humorális résztvevője (4). Fontos szerepe van többek között az ozmoregulációban, az immunregulációban (immunstimuláns hatás), az angiogenezisben (antiangiogén aktivitás), továbbá a legfontosabb célszervei között az emlő mellett említést érdemel a hasnyálmirigy (inzulinszintézis), a prostata (citrátpro-

dukció) és a zsírszövet (lipidmetabolizmus és adipokinürítés) is.

Eltérően az adenohypophysis egyéb hormonjainak szabályozásától, a prolaktinrelválasztás centrális szabályozásában elsődleges a dopamin gátlóhatása; a szekréció tónusos hypothalamicus gátlás alatt áll (2). A dopamin a portalis ereken keresztül éri el a laktotrop sejtet, ahol a dopamin-D₂-receptorokhoz kötődve fejti ki hatását. Mindezek miatt a hypothalamus vagy a hypophysisnyél sérülése, illetve bármely anyag, amely a dopamin elválasztását csökkenti vagy hatását gátolja, hyperprolactinaemiát okoz (2).

A hyperprolactinaemiás állapotok okai

Számos betegség és fiziológiás állapot okozhat hyperprolactinaemiát (1. táblázat), leggyakoribb azonban az idiopathiás, valamint a hypophysis micro- és macroprolactinomájából eredő forma (5–7). Jelen munkánkban részletesen ezek diagnózisát, tüneteit és kezelését foglaljuk össze. A kezelés megkezdése előtt igen fontos az etiológia pontos tisztázása, mert szekunder körképben az alapbetegség kezelése a megfelelő megoldás. Leggyakoribb példája ennek a primer hypothyreosis, ahol a tiroxinszubsztitúciós kezelés önmagában normalizálhatja a szérum prolaktinszintjét, sőt, leírtak tiroxinszubsztitúciós kezelésre teljes mértékben visszafejlődő hypophysisadenomát is. Számos gyógyszer is okozhatja (2. táblázat), ezért rendkívül lényeges a pontos anamnéziszfelvétel. Gondot jelenthet a pszichiátriai betegek tünetekkel járó, gyógyszer indukálta hyperprolactinaemiája, mivel ilyenkor a gyógyszer gyakran nem hagyható el, a dopaminagonista kezelés pedig antagonizálhatja, ezáltal ronthatja az anti-pszichotikum hatását, így a beteg pszichiátriai alapbetegségét. Ilyen esetekben fontos a kezelő pszichiáterrel való szoros együttműködés. A tartósan emelkedett prolaktinszintet okozhatja bármely sella környéki, suprasellaris térszűkítő folyamat a hypothalamus vagy a hypophysisnyél károsítása révén, ilyenkor ugyanis kiesik a dopamin szekréciót gátló hatása. Mérsékelt fokú prolaktinszint-emelkedés és mágnesesrezonancia-vizsgálattal (MRI) igazolt macroadenoma esetén nem macroprolactinomára, hanem a hypophysisnyél kompressziója által okozott hyperprolactinaemiára kell elsősorban gondolnunk.

1. TÁBLÁZAT

A hyperprolactinaemiás állapotok okai

Fiziológiás hiperszekréció: szoptatás, terhesség, alvás, stressz, neonatalis periódus, a mellkasfal stimulációja.
Hypothalamusrégió betegségei: agytumorkok és metasztázisok, infiltratív kórképek, gyulladások, koponyabeszűgárzás, a hypophysisnyél sérülése.
A hypophysis betegségei: prolactinoma (sporadikus, multiplex endokrin neoplasia-1), acromegalia, Cushing-szindróma, egyéb, prolaktint is termelő kevert sejtis hypophysisadenomák (a hypophysisdaganatok 25-30%-a termel prolaktint), üres sella szindróma, agytumorkok és metasztázisok, amelyek a hypophysisnyél kompresszióját okozzák, infiltratív kórképek.
Ectopiás prolaktintermelés (például bronchuscarcinoma, hypernephroma).
Egyéb megbetegedések: primer hypothyreosis, polycystás ovarium szindróma, májcirrhosis, krónikus veseelégtelenség, epilepszia.
Idiopathiás hyperprolactinaemia.
Gyógyszerek által okozott hyperprolactinaemia.

Diagnózis és differenciáldiagnózis

Laboratóriumi vizsgálatok

A hyperprolactinaemia diagnózisa a reggeli órákban elvégzett plazmaprolaktinszint meghatározásán alapul. A korábban alkalmazott funkcionális próbák elvégzését ma már nem tartják szükségesnek. A plazmaprolaktinszint meghatározása hazánkban sajnos nem egy-egy: noha a súlyegységben történő értékek alkalma-

zása lenne kívánatos, a laboratóriumok egy része ng/ml-ben, más része mE/l-ben adja meg a normálértéket, azonban a referenciatartomány még azonos mértékegységet alkalmazva sem azonos. Összeállításunkban normálisnak tekintjük, ha a szérumban prolaktinszintje nőkben <15 ng/ml, férfiakban <10 ng/ml. Tekintettel arra, hogy a prolaktin stresszhormon, mérsékelt fokú emelkedése esetén ismételt meghatározása szükséges; amennyiben a többször meghatározott értékek közül akár egy is a normális tartományban van, azt tekintjük mérvadónak. A diagnózis felállításához a macroprolactinaemia jelenléte kizárandó. Macroprolactinaemiáról beszélünk, ha a szérumban mért magas prolaktinszintet nem a hypophysis laktotrop sejtjeiben képződő, biológiailag aktív monomer felszaporodása, hanem a döntően (>60%) a periférián keletkező, nagy molekulatömegű macroprolactin okozza, amelynek nincs biológiai hatása. Valódi macroprolactinaemiára kell gondolnunk minden olyan esetben, amikor emelkedett szérumban prolaktin-értéket észlelünk típusos klinikai tünetek nélkül (8). A hyperprolactinaemiát nem zárja ki a macroprolactinaemia jelenléte, ezért ez utóbbi diagnózisa csak akkor mondható ki, ha a monomer prolaktinszint a normális tartományon belül van. A macroprolactin meghatározásának a rutindiagnosztika számára legegyszerűbb és legköltséghatékonyabb módja a PEG (polietilén-glikol) -precipitációs módszer, amely jelenleg már hazánkban is számos helyen hozzáférhető. Ritkán a szérumban prolaktinszintjének meghatározása során rendkívül magas értékek (>300-400 ng/ml) helyett hamisan alacsony értéket kaphatunk, ilyenkor a high dose hook effect érvényesülése (magas dózis okozta hurokhatás; a magyar elnevezés kevésbé használatos) okozza a metodikai hibát. Ez analitikai probléma, főként immunometrikus módszereknél fordul elő: az igen magas antigén- (esetünkben prolaktin-) koncentráció miatt az úgynevezett szendvicsskomplex nem tud kialakulni, ezért tévesen alacsony koncentrációt mérünk. A hiba kiküszöbölése hígítással lehetséges (9).

Képalkotó vizsgálatok

Az első választandó képalkotó vizsgálat a sella-MRI. A CT-vizsgálat feloldóképessége kisebb, ezt akkor használjuk, ha az MR-vizsgálat nem végezhető el, vagy speciális esetekben kiegészítő vizsgálatként. Sosem szabad azonban elfeledni, hogy a radiológiai leletet a klinikai tünetekkel és a hormonleletekkel együtt kell értékelni, mivel a hypophysis microadenomája az átlagpopulációban is közel 10%-ban fordul elő (incidentaloma) (10, 11).

Szemészeti vizsgálat

Ha az MR-vizsgálat macroadenomát vagy a chiasma opticumhoz közeli egyéb térszűkítő folyamatot igazol, neurooftalmológiai vizsgálat szükséges.

2. TÁBLÁZAT

Gyógyszerek által okozott hyperprolactinaemia

Neurolepticumok: phenotiazinok (például chlorpromazin), butyrophenonok (például haloperidol), thioxanthenek, risperidon.
Antidepresszánsok: szelektív szerotonin reuptake gátló antidepresszánsok, triciklikus antidepresszánsok, monoamin-oxidázok.
Anxiolyticumok: benzodiazepin.
Antiemetikumok: metoclopramid, domperidon.
Narkotikumok.
Vérnyomáscsökkentők: reserpin, dopegyt, verapamil.
Antihisztaminok.
H ₂ -receptor-blokkolók.
Antiepileptikumok.
Hormonok: ösztrogének, gonodotrop releasing hormon analógok, antiandrogének.

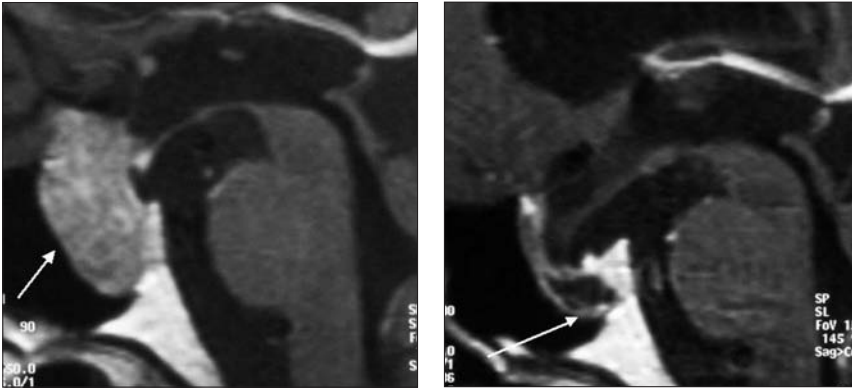
Prolactinoma és idiopathiás hyperprolactinaemia

A prolaktint termelő hypophysisdaganatok és az idiopathiás hyperprolactinaemia tünetei és kezelése – a tumormassza által esetlegesen előidézett kompressziós tünetektől eltekintve – megegyezik. Gondolni kell azonban arra is, hogy microadenoma és hyperprolactinaemia együttes jelenlétének hátterében gyakran hypophysiscidentaloma és idiopathiás prolaktinszint-emelkedés áll. A prolactinomák a leggyakrabban előforduló hypophysistumorok, a hormontermelő adenomák 30-40%-át képviselik. Microadenomáról beszélünk, ha az adenoma átmérője 1 cm-nél kisebb, macroadenomáról, ha 1 cm-nél nagyobb, a 3 cm-nél nagyobb adenomák az úgynevezett óriási adenomák, amelyek általában invazívák, agresszívan növekszenek. Egyéb hormontermelő adenomáktól eltérően a prolactinoma nagysága az esetek túlnyomó többségében szoros korrelációt mutat a plazma prolaktinszintjével, ami nagymértékben segíti a diagnózist és a kezelés monitorozását. Idiopathiás hyperprolactinaemiában a plazma prolaktinszintje általában nem haladja meg a 100 ng/ml-t, microadenomában 250 ng/ml alatti, míg macroadenomában 250 ng/ml feletti szérumban prolaktinszintek fordulnak elő. Óriási prolactinomák esetében 10 000 nagyságrendű is lehet a prolaktinszint, amelyet a hook effektus kizárására megfelelő hígításban kell meghatározni. Microadenomák nőkben, macroadenomák férfiakban fordulnak elő gyakrabban. A microadenomák 90-95%-a tízéves megfigyelés alatt sem progrediál, nem alakul át macroadenomává (12). Feltételezhető, hogy a micro- és a macroadenoma két különböző klinikai entitás.

Feltételezhető, hogy a micro- és a macroadenoma két különböző klinikai entitás.

1. ÁBRA

A sella és környékének T1 relaxációs kontrasztanyag adása utáni MR-képei. a) Ötvenéves, hypophysis-macroprolactinómában szenvedő nőbeteg (dr. Czirják Sándor, Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet). Nagyméretű intra- és suprasellaris terjedésű, kontrasztanyagot halmozó hypophysisadenoma ábrázolódott. b) Egyéves bromocriptinkezelés után látható, hogy a daganat összezsugorodott, csak a vékony tok rétege halmozza a kontrasztanyagot. A hypophysisnyél kiegyenesedett, csaknem normális helyzetű



Klinikai tünetek

A prolactinómák klinikai tünetei részben hormonálisak, részben a daganat nagyságából származó kompressziós tünetek (12, 13). A hyperprolactinaemia mindkét nemből károsítja a gonádfunkciókat; a gonadotrop releasing hormon pulzatis elválasztásának gátlása a gonadotrop hormonok elégtelen szekrécióját idézi elő. Nőknél a hormonális tünetek igen jellegzetesek, ezért a prolactinómákat esetükben általában korábban fedezik fel, mint a férfiaknál. Különböző súlyosságú menstruációs zavarok 95%-ban jelentkeznek. Primer vagy szekunder amenorrhoea, enyhébb esetekben oligomenorrhoea lép fel, de előfordulhat szabályos ciklussal, illetve szabályos időközökben jelentkező, vérzéssel járó anovulációs ciklusokkal is. A legenyhébb formákban csak rövid luteális fázis és infertilitás észlelhető. Szabályos ciklus, fiziológiás ovuláció esetén feltétlenül gondolnunk kell a már korábban tárgyalt macroprolactinaemia lehetőségére. A menstruációs zavarok mellett gyakran észlelhető galactorrhoea, ritkán hyperandrogenismus, azonban – a közhittel ellentétben – tejsorogás jelentkezhet emelkedett prolaktinszint nélkül is. Férfiakban potenciazavart, oligo-, illetve azospermiát, infertilitást, gynaecomastiát okozhat. Tartós fennállása esetén a hypogonadismus következtében mindkét nemből osteopeniát vagy osteoporosist idézhet elő, amely alapvetően a trabecularis csontállomány csökkenésével jár, míg a corticalis csontállomány kevésbé érintett (13, 14).

A macroadenomák ráterjedhetnek a környező szövetekre kompressziós tüneteket (fejfájás, szemészeti és neurológiai tünetek) okozva, az ép hypophysisszövet nyomása révén pedig hypopituitarismust idézhetnek elő (hypogonadismust, növekedési hormon-hiányt, hypothyreosist, hypoadreniát, ritkán diabetes insipidust).

Kezelés
dopaminagonistákkal

Miután a microadenomák döntő többsége nem alakul át macroadenomává, a microadenomás betegen a hormonális tünetek kezelése mellett a kezelés alapvető célja a klinikai tünetek eliminálása. Macroadenomák esetében alapvető fontosságú, ha vannak, a kompressziós tünetek megszüntetése.

Bármely eredetű hyperprolactinaemia esetében az első választandó kezelés dopaminagonista szer adása.

A dopaminagonisták a laktotrop sejtek membránjának specifikus D_2 -receptoraihoz kötődve csökkentik az intracelluláris cAMP-szintet és a transzkripció szintjén gátolják a prolaktinszintézist. Ezenkívül perivascularis, interstitialis fibrosist okoznak (15), csökkentik a mitotikus indexet, szupprimálják a sejtproliferációt, összességében a tumor megkisebbedését idézik elő (1. ábra).

Klasszikus dopaminagonista a *bromocriptin*, amelyet több mint 25 éve használnak sikerrel a kórkép kezelésében. A bromocriptin erős dopaminreceptor-agonista aktivitással rendelkező félszintetikus ergotszármazék.

A mellékhatások (3. táblázat) elkerülése, illetve minimalizálása céljából a kezelést kis adaggal kell elkezdeni. Este a 2,5 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát nyelgödét adjuk lefekvés előtt, kevés étellel bevéve. A dózist fokozatosan emeljük. Szokásos napi adagja 2,5–10 mg között van, ennél azonban kisebb és nagyobb mennyiség is adható, természetesen a dózist minden betegnél egyénileg kell megállapítani.

Terhességet tervező nők esetében jelenleg a *bromocriptin* választandó, mert egyedül ezzel a készítménnyel van kellő adat arra vonatkozóan, hogy nem magzatkárosító hatású.

A *quinagolid* szelektív intenzív D_2 -receptor-agonista vegyület (16, 17), és – ellentétben a bromocriptinnel – nem ergotszármazék. Magyarországon Norprolac néven van forgalomban, bromocriptinrezisztencia, illetve -intolerancia esetén alkalmazható. Szokásos napi adagja 75–150 μg . Naponta egyszer adandó, általában este. Kezdő adag három napon át 25 μg („kezdő doboz”), majd három napon át 50 μg , ez után tovább növeljük a mennyiséget a kívánt dózis eléréséig.

A *cabergolin* ma a leghatásosabb, a legkényelmesebb, a legkevesebb mellékhatással adagolható dopaminagonista, amelyet számos országban már elsőként választandó készítményként használnak a hyperprolactinaemiák kezelésében mind férfi, mind terhességet nem tervező nőbetegek esetében (16, 18, 19). Az eddigi adatok szerint nincs teratogén hatása, de alkalmazását kellő tapasztalat hiányában nem javasolják terhességet kívánó nőknél. Magyarországon jelenleg egyedi importra igényelhető bromocriptin- és quinagolidrezisz-

tencia, illetve -intolerancia esetében. Kezdő dózisa 250 µg hetente, átlagos fenntartó adagja 250–500 µg hetente egyszer vagy kétszer, de szükség esetén nagyobb dózis is adható.

Hatásosság

A dopaminagonista kezelés hatásossága a laktotrop sejtek D₂-receptorainak számától, affinitásától, és az úgynevezett D₂-short izoform receptor expressziójától függ és nem a kiindulási szérumprolaktin-szinttől vagy tumornagyságtól. A dopaminagonisták hatása már órákon belül detektálható. Microprolactinoma esetén a plazma prolaktinszintje napokon belül jelentősen csökken. Tartós kezelés során a prolaktinszint microprolactinaemiában az esetek 90–95%-ában, macroadenoma fennállásakor 70–90%-ában jelentősen csökken vagy normalizálódik (2. ábra) (20). Egy–három hónap alatt a gonádfunkció is helyreállhat. Macroprolactinomában a tumor nagysága 48 órán belül csökkenhet, ami a kompressziós tünetek gyors javulását eredményezheti. Hathetes kezelés után a tumor méretének csökkenése jellemzően több mint 30%-os, a maximális hatás eléréséig azonban legalább három hónapos kezelés szükséges (21), de ez egyénileg változó. Hat hónap után a tumor mérete már csak ritkán csökken jelentősen. Hosszabb távon a daganatok mintegy 90%-a kisebbedik meg a dopaminagonista kezelés alatt (22).

Időtartam

Korábban azt gondolták, hogy a dopaminagonista kezelésnek élethossziglan kell tartani. Szakirodalmi adatok azonban arra utaltak, hogy a microprolactinomák kezelés nélkül is javulhatnak, regrediálhatnak. Különösen szülést követően figyelték meg a prolactinomák méretének spontán csökkenését (16, 23), jöllehet, dopaminagonista kezelés mellett regresszió gyakrabban fordul elő, hiszen a dopaminagonista kezelés csökkenti a kóros prolaktintermelő sejtek térfogatát, citolízist, sejtnekrózist, szekunder fibrosist kiváltva (24). Mindezek alapján felmerülnek a kérdések, hogy a kezelés élethossziglan kell-e folytatni, illetve meg lehet-e próbálkozni abbahagyásával. Ha igen, mikor?

Nagyon fontos szempont, hogy a terápia befejezése csak fokozatosan történhet, mert hirtelen elhagyás után – elsősorban macroprolactinomák esetén – a plazma prolaktinszintje és vele párhuzamosan a tumor mérete is rövid időn belül jelentősen, akár a kiindulási értékre növekedhet. A dopaminagonista kezelés felfüggesztése megkísérelhető kétéves dopaminagonista terápia után, ha a szérumprolaktinszintje tartósan a normális tartományban van, és a beteg szoros klinikai ellenőrzése megoldható. Kétéves kezelésnél korábbi felfüggesztés esetén a recidíva aránya magas. Micro- és főleg macroadenomák esetén további kritérium, hogy MRI-felvételen az adenoma már nem ábrázolható, vagy legalább 50%-os regressziót mutat, továbbá az ext-

3. TÁBLÁZAT

A dopaminagonista gyógyszerek mellékhatásai

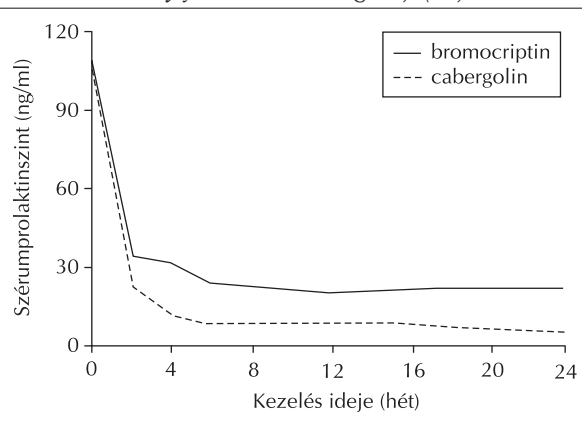
Gyakori mellékhatások: hányinger, hányás, szédülés, gastrointestinalis diszkomfort, fáradékonyság, orthostaticus hypotonia, fejfájás, székrekedés.

Ritka mellékhatások: kollapszus, pszichózis, Raynaud-szindróma, stenocardia, palpitáció, orrdugulás, liquorcsorgás*.

*Nem a dopaminagonista szerek közvetlen mellékhatása, hanem a tumor regressziójának következménye.

2. ÁBRA

A dopaminagonista készítmények csökkentik, illetve normalizálják a szérumprolaktinkoncentrációját hyperprolactinaemiás, amenorrhoeás nőbetegekben (a normális tartomány felső határa 20 ng/ml) (20)



rasellaris terjedés kizárható, az adenoma távolsága a chiasmától minimum 5 mm (16) legyen. Macroadenomák fennállása esetén a prolaktinszint igen szoros ellenőrzése és a hypophysis MR-kontrollja szükséges.

Ellenőrzés

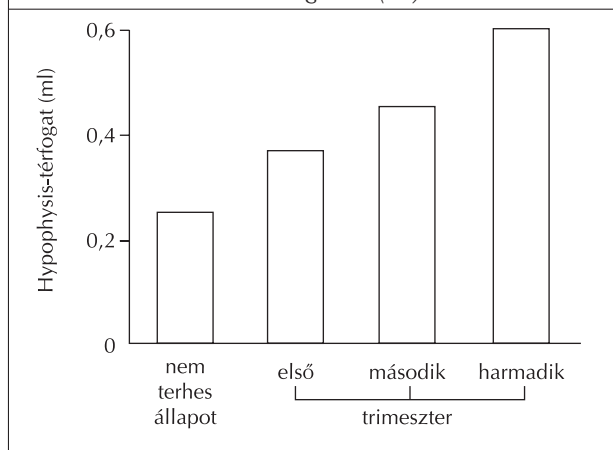
A kezelés eredményessége minden betegnél egyéni elbírálást igényel, de általában microprolactinoma esetén a plazma prolaktinszintjét a kezelés utáni első, második, harmadik, hatodik és tizenkettedik hónapban, majd tünetmentes betegeken évente kell ellenőrizni. MR-vizsgálat elvégzése a kezelés megkezdése előtt, majd egy év múlva kötelező, ezt követően csak panaszok és tünetek jelentkezése, illetve emelkedő prolaktinszint esetén javasolt.

Macroprolactinoma esetén a plazma prolaktinszintjének gyakoribb ellenőrzése szükséges, a szemészeti állapottól függően rendszeres szemészeti és látótérvizsgálat mellett. MR-vizsgálat macroprolactinoma esetén panaszmentes betegnél is fél-, egy-, két-, majd négyévente indokolt.

A dopaminagonisták hatása már órákon belül detektálható.

3. ÁBRA

A hypophysis MR-vizsgálattal becsült térfogatának progresszív növekedése terhesség alatt (29)



Bromocriptinrezisztencia és -intolerancia

A betegek mintegy 10%-a mellékhatások miatt nem tolerálja a bromocriptinkezelést, 10%-a pedig rezisztens a gyógyszerre. Az intolerancia előfordulási aránya jelentősen mérsékelhető helyes adagolással, a kezelés

fokozatos bevezetésével. Ilyen esetben egyéb dopaminagonistát tolerálhat a beteg (25). A quinagolid- és főleg a cabergolinkezelés hatásos lehet a bromocriptinrezisztens betegek esetében (26–28), mert ezek a szerek specifikusabban kötődnek a D_2 -receptorokhoz, mint a bromocriptin, amely egyaránt stimulálja a D_1 - és D_2 -receptorokat. Mivel a *quinagolid* és a *cabergolin* jobban tolerálható, mint a bromocriptin,

ezekből az átlagos fenntartó adagnál jelentősen nagyobb dózissal is próbálkozhatunk, mert a kezelést ritkábban kell felfüggeszteni a mellékhatások miatt.

Sebészi és sugárkezelés

A prolactinomák döntő többsége, még a kompressziós tüneteket okozó macroadenomák is, gyógyszeres kezelésre igen jól reagálnak. Sebészeti beavatkozás után gyógyszeres kezelés nélkül a tumorrecidíva aránya meglehetősen magas, ezért idegsebészeti beavatkozás csak kivételes esetekben ajánlott: dopaminagonista kezelésre rezisztens és intoleráns betegeknél, a daganat bevérzése esetén, amely macroprolactinoma gyógyszeres kezelése során előfordulhat, valamint kompressziós neurológiai tünetek, látópálya-sérülés esetén, ha a gyógyszeres kezelés rövid időn belül nem szünteti meg a tüneteket, illetve óriási vagy invazív adenomák egy részénél, különösen, ha a beteg terhességet tervez (23). Irradiációs kezelést prolaktintermelő hypophysisadenomákban csak kivételesen alkalmaznak (7).

Prolactinoma és terhesség

A prolaktin felfedezése és a hyperprolactinaemia kezelése nagy előrelépés volt a meddség és infertilitás gyógyszeres terápiájában. A kezelés egyik legfontosabb célja a gonádfunkció helyreállítása mellett a fertilitás visszaállítása. Kérdés azonban, hogy a dopaminagonisták adása jelent-e kockázatot a magzat számára, illetve kockázatos-e a prolactinomával társult terhesség az anya számára?

A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján bizonyítottan látszik, hogy a bromocriptin a terhesség első harmadában sem károsítja a magzatot (7, 12). Cabergolin- és quinagolidkezeléssel nincs még elegendő tapasztalat, ezért terhességet tervező nőknek adásuk nem tanácsolt. Az eddigi adatok arra utalnak, hogy ezek a dopaminagonisták sem okoznak foetopathiát.

A hypophysis volumene fiziológias terhesség során is jelentősen növekszik (3. ábra) (29). Terhesség vállalása több hónapos bromocriptinkezelés után tanácsolt. Ez alatt nem hormonális fogamzásgátlás szükséges. A terhesség megállapítása után a bromocriptin elhagyása javasolt.

Terhesség alatt a microprolactinoma növekedése bromocriptinnel előkezelt betegeken 1–1,5%-ban, kezeletlen betegeken 5%-ban fordul elő. Ezzel szemben macroprolactinomás betegeknél az adenoma növekedése gyógyszeres kezelés után 10%-ban, idegsebészeti beavatkozás után 3–5%-ban, kezeletlen betegeknél 15–30%-ban várható (13).

Mindezen adatok alapján különbözik a microprolactinomás és macroprolactinomás terhesek gondozása. Microprolactinoma esetén terhesség alatt általában elegendő a klinikai megfigyelés. Tünetek jelentkezésekor látótérvizsgálat és MRI elvégzése tanácsolt. Miután a prolaktinszint fiziológias terhességben is emelkedik, terhesség alatt a szérumból prolaktinszintjének meghatározása nem alkalmas a betegség monitorozására. Microprolactinoma esetén a szoptatás nem kontraindikált. A szérumból prolaktin kontrollvizsgálata javasolt a szülés után két hónappal vagy a szoptatást követően.

Macroprolactinoma esetén terhesség csak hosszabb ideig (fél-egy évig) tartó bromocriptinkezelés után vállalható, amikor a tumor már nemcsak megkisebbedett, hanem nagy valószínűséggel fibrotikusan át is alakult. Szükség lehet a terhesség vállalása előtt idegsebészeti konzultációra. Macroprolactinomával szövődött terhesség alatt szoros klinikai obszerváció, havonta látótér-, klinikai tünetek jelentkezése esetén MR-vizsgálat elvégzése szükséges. A bromocriptinkezelés bevezetése is szóba jöhet. A dopaminagonista kezelésre nem reagáló betegeken idegsebészeti beavatkozás szükséges, lehetőség szerint a terhesség második trimeszterében. A szoptatást a tünetmentes macroadenoma nem kontraindikálja, de szoros klinikai obszerváció javasolt. A szülést követően a plazma prolaktinszintjének ellenőrzése mellett kontroll-MR-vizsgálat tanácsolt az esetleges aszimptomatikus tumornövekedés megállapítására.

Terhesség vállalása több hónapos bromocriptinkezelés után tanácsolt.

A hyperprolactinaemia az egyik leggyakoribb, az esetek túlnyomó többségében sikeresen kezelhető endokrin megbetegedés, amelynek kezelése endokrin szakorvosi feladat, azonban a betegség ismerete nélkülözhetetlen az általános orvosok, nőgyó-

gyászok, andrológusok és gyermekgyógyászok számára is.

Köszönetnyilvánítás

A munka az ETT (022/2003) támogatásával készült.

IRODALOM

1. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrahypothalamic prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996;17:639-69.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy GM. Prolactin: Structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523-31.
3. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998;19:225-68.
4. Ben-Jonathan N, Hugo RE, Brandeburg DT, LaPensee RC. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrin Met* 2006;17:110-16.
5. Freda PU, Wardlaw SL. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3859-66.
6. Abbound CF, Ebersold CF. Prolactinomas. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV (eds.). *Diagnosis and management of pituitary tumors*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2001. p. 279-94.
7. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003;2:23-32.
8. Toldy E, Lőcsei Z, Szabolcs I, Góth MI, Kneffel P, Szőke D, et al. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Endocrine* 2003;22:267-73.
9. Frieze TW, Mong DP, Koops MK. „Hook effect” in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2002;8:296-303.
10. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101:613-19.
11. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in general population. *Ann Intern Med* 1994;120:817-20.
12. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-41.
13. Gláz E. Prolactin. Prolactinoma és hyperprolactinaemiás állapotok. In: Leővey A (ed.). *A klinikai endokrinológiai és anyagcsere-betegségek kézikönyve*. Budapest: Medicina, 2001. p. 161-71.
14. Biller BM, Baum HB, Rosenthal DI, Saxe VC, Charpie PM, Klibanski A. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:692-7.
15. Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E, Lloyd RV, Lancranjan I, Buchfelder M, et al. Effect of dopamine agonist medication on prolactin producing pituitary adenomas. A morphological study including immunocytochemistry, electron microscopy and in situ hybridization. *Virchows Arch* 1991;418:439-46.
16. Colao A, Merola B, Sarnacchiaro F, Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, et al. Comparison among different dopamine-agonists of new formulation in the clinical management of macroprolactinomas. *Horm Res* 1995;44:222-8.
17. Schultz PN, Ginsberg L, McCutcheon IE, Samaan N, Leavens M, Gagel RF. Quinagolide in the management of prolactinoma. *Pituitary* 2000;3:239-49.
18. Ferrari C, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:409-13.
19. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-22.
20. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994;331:904-9.
21. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-40.
22. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-33.
23. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-83.
24. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *Can Med Assoc J* 2003;169:575-81.
25. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5256-61.
26. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3578-82.
27. Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E, Buchfelder M, Fahlbusch R, Becker W. Prolactin-producing pituitary tumor: resistance to dopamine agonist therapy. Case report. *J Neurosurg* 1995;82:886-90.
28. Biller BM, Moltch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2338-43.
29. Gonzales JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988;85:217-20.



AZ ORSZÁGOS GYERMEKEGÉSZSÉGÜGYI INTÉZET KONFERENCIÁJA: A PERINATÁLIS HANGULATZAVAROK MEGELŐZÉSE ÉS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

Időpont: 2006. október 4.

Helyszín: Budapest, Griff Hotel

A konferencia gyermekgyógyászok számára akkreditált, CME pont szerezhető.

Információ a www.ogyei.hu weboldalon, a 363-2229, 363-5272, 383-8477 telefonszámokon és a takacsmo@ogyei.hu e-mail címen kérhető.