



Hyperprolactinemia: causes, diagnosis, and treatment

Michał Karasek^{1, 2}, Marek Pawlikowski¹, Andrzej Lewiński^{2, 3}

¹Department of Neuroendocrinology, Chair of Endocrinology, Medical University, Lodz

²Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute, Lodz

³Chair and Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Lodz

Abstract

The basic data on hyperprolactinemia (i.e. an excess of PRL above a reference laboratory's upper limits), the most common endocrine disorder of the hypothalamic-pituitary axis are given in this review. The following issues are discussed: regulation of prolactin (Prl) secretion, definition of hyperprolactinemia, its etiology and pathogenesis as well as its symptoms, diagnosis, and treatment (including medical and surgical therapy).

It should be stressed that finding of elevated PRL serum concentrations constitute the beginning of diagnostic procedure and, after exclusion of physiologic, pharmacologic, and other organic causes of increased PRL levels, should be followed by detailed diagnosis including MRI. In patients in whom hyperprolactinemia has been confirmed the treatment with dopamine agonists (with prevalence of caber-

goline, followed by quinagoline) is currently considered first-choice therapy. Surgery should be performed only in the patients resistant or intolerant to these agents, or in patients who refuse long-term therapy.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 6 (57): 656–662)

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, pituitary adenomas



Michał Karasek, M.D., Ph.D.

Department of Neuroendocrinology, Chair of Endocrinology,
Medical University, Lodz

Czechosłowacka 8/10, 92–216 Łódź

phone/fax: 042 675 76 13

e-mail: karasek@csk.umed.lodz.pl



Hiperprolaktynemia: przyczyny, diagnostyka, leczenie

Michał Karasek^{1, 2}, Marek Pawlikowski¹, Andrzej Lewiński^{2, 3}

¹Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

³Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

W tym przeglądzie przedstawiono podstawowe dane na temat hiperprolaktynemii, czyli stanu związanego z nadmiarem prolaktyny (Prl), która jest najczęściej występującym zaburzeniem osi podwzgórzowo-przysadkowej. W niniejszym artykule przedstawiono następujące zagadnienia: regulacja wydzielania Prl, definicja hiperprolaktynemii, jej etiologia i patogeneza, a także objawy, rozpoznanie i leczenie. Należy podkreślić, że stwierdzenie podwyższonych stężeń Prl w surowicy pacjenta stanowi początek procedury diagnostycznej, która po wykluczeniu przyczyn fizjologicznych (np. ciąży i laktacji), farmakologicznych (np. stosowanie leków wpływających na wydzielanie Prl) i innych przyczyn organicznych (np. niedoczynność tarczycy, marskość wątroby, niewydolność nerek, zespół policystycznych jajników), powinna polegać na przeprowadzeniu dokładnych badań, łącznie z badaniem przeprowadzonym za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI, *magnetic resonance imaging*). U pacjentów z potwierdzoną hiperprolak-

tynią postępowaniem pierwszego rzutu powinno być leczenie farmakologiczne agonistami dopaminy. Chirurgiczne usunięcie gruczolaka należy wykonywać u pacjentów z opornością na te leki lub ich nietolerancją, bądź u pacjentów, którzy odmawiają długotrwałego leczenia.

(*Endokrynol Pol* 2006; 6 (57): 656–662)

Słowa kluczowe: prolaktyna, hiperprolaktynemia, gruczolaki przysadki



Prof. dr hab. med. Michał Karasek
Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii,
Uniwersytet Medyczny, Łódź
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź
tel./faks: 042 675 76 13
e-mail: karasek@csk.umed.lodz.pl

Wstęp

Prolaktyna (Prl) jest białkiem o masie cząsteczkowej 23 kDa zbudowanym ze 199 aminokwasów. Jest ona wydzielana przez komórki laktotropowe części gruczolowej przysadki, stanowiące 10–25% wszystkich komórek płata przedniego. Hormon ten odgrywa ważną rolę w regulacji układu reprodukcyjnego. Poza typową cząsteczką Prl (23 kDa), która stanowi 85–95% krążącej Prl, występują dwie inne jej postacie, prolaktyna o masie cząsteczkowej 45–50 kDa (big Prl) oraz o masie cząsteczkowej 150–170 kDa (makroprolaktyna, big-big Prl) [1, 2].

Regulacja wydzielania prolaktyny

Podobnie jak wydzielanie innych hormonów przysadkowych, wydzielanie Prl pozostaje pod wpływem neurohormonów podwzgórzowych i hormonów gruczolów obwodowych. Głównym czynnikiem podwzgórzowym, który hamuje wydzielanie Prl, jest dopamina, uwalniania do przysadkowych naczyń wrotnych z neuronów podwzgórzowych umiejscowionych głównie

w obszarze określanym skrótową nazwą TIDA (guzowo-lejkowy obszar dopaminergiczny, *tuberoinfundibular dopaminergic area*). Dopamina jest identyfikowana z podwzgórzowym czynnikiem hamującym prolaktynę (PIF, *prolactin inhibiting factor*). Hamuje ona zarówno syntezę, jak i uwalnianie Prl, działając poprzez podtyp D₂ receptora dopaminowego [1]. Ponadto dopamina hamuje także proliferację laktotropów przysadkowych [3, 4]. Rezultaty wcześniejszych badań potwierdzono ostatnio na modelu myszy pozbawionych genu receptora D₂ (D₂ *knock-out*). Stwierdzono bowiem, że u tych myszy rozwija się hiperplazja laktotropów z towarzyszącą hiperprolaktynemią, a następnie gruczolaki prolaktynowe przysadki [5]. Inne czynniki podwzgórzowe o działaniu hamującym, między innymi somatostatyna, mają znaczenie drugorzędne. Do podwzgórzowych neurohormonów pobudzających wydzielanie Prl, należą tyreoliberyna (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal polipeptide*), oksytocyna, galanina, substancja P oraz peptydy opioidowe [1]. Dotychczas najlepiej poznano wpływ TRH i VIP. Tyreoliberyna pobudza wy-

działanie Prl zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*, działając bezpośrednio na komórki laktotropowe przysadki. Stymulujący wpływ TRH na wydzielanie Prl wykorzystuje się w diagnostyce (test z TRH). Nie jest ona jedynym fizjologicznym czynnikiem pobudzającym Prl, gdyż w niektórych stanach fizjologicznych (np. w stresie) wydzielanie TSH i Prl jest rozkojarzone [1]. Również VIP silnie pobudza wydzielanie PRL zarówno *in vivo*, jak *in vitro* [6]. Pobudzające działanie peptydów opioidowych polega z kolei prawdopodobnie na antagonizowaniu hamującego wpływu dopaminy [7]. Stosunkowo mało zbadanym regulatorem wydzielania Prl jest angiotensyna II, generowana przypuszczalnie w lokalnym przysadkowym układzie renina–angiotensyna. Bezpośrednie działanie angiotensyny II, pobudzające wydzielanie Prl jest silniejsze w porównaniu z TRH [8]. Angiotensyna II stymuluje nie tylko wydzielanie Prl, ale także proliferację laktotropów [9]. Z hormonów obwodowych najsilniejsze działanie mają estrogeny, które pobudzają syntezę i wydzielanie Prl, jak również nasilają proliferację komórek laktotropowych, a ich duże dawki w eksperymencie na zwierzętach powodują powstawanie gruczolaków typu *prolactinoma* [10].

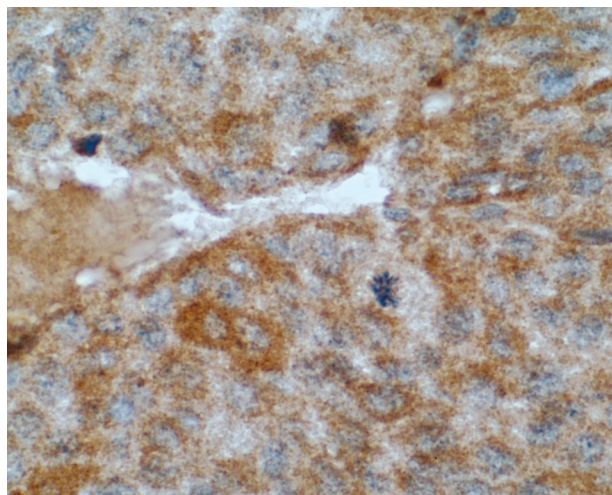
Definicja hiperprolaktynemii

Hiperprolaktynemią nazywamy stan związany z nadmiarem Prl (tzn. stężenia w surowicy ponad 20 ng/ml u kobiet i 15 ng/ml u mężczyzn). Jest to najczęściej występujące zaburzenie osi podwzgórzowo-przysadkowej. Okresowa hiperprolaktynemia występuje w niektórych stanach fizjologicznych, takich jak ciąża i okres karmienia; krótkotrwałe zwwyżki stężeń prolaktyny są wywoływane także przez: stres, sen, wysiłek fizyczny, hipoglikemię i orgazm [1, 2, 11, 12]. Patologiczna hiperprolaktynemia może być spowodowana różnymi przyczynami, które omówiono poniżej.

Etiologia i patogeneza

Hiperprolaktynemia może być wywołana organicznym uszkodzeniem osi podwzgórzowo-przysadkowej lub przez zaburzenia czynnościowe podwzgórzowej regulacji wydzielania Prl (hiperprolaktynemia czynnościowa).

Najczęstszą przyczyną hiperprolaktynemii organicznej są gruczolaki przysadki wydzielające Prl (*prolactinoma*) (ryc. 1), które są najliczniej występującym typem gruczolaków przysadki (ok. 30–50%). Podobnie jak inne gruczolaki przysadki, mają one w znakomitej większości charakter monoklonalny, co świadczy, że rozwijają się z pojedynczej zmutowanej komórki. W komórkach *prolactinoma* stwierdza się nadekspresję licznych onkogenów i czynników wzrostowych, ale dotychczas nie ustalono, które z obserwowanych zmian



Rycina 1. Gruczolak prolaktynowy przysadki — badanie immunocytochemiczne

Figure 1. Prolactinoma — immunocytochemical staining

mają charakter pierwotny, a które są zjawiskiem wtórnym [13]. Roli nadmiaru estrogenów, które są dobrze znanym czynnikiem wywołującym powstawanie doświadczalnych guzów prolaktynowych u gryzoni, u ludzi nie udowodniono. *Prolactinoma* mogą mieć różne rozmiary: *microprolactinoma* (średnica poniżej 1 cm) i *macroprolactinoma* (średnica powyżej 1 cm) i różne tempo wzrostu. Wielkość guza zwykle koreluje ze stężeniami Prl w surowicy [14]. Raki przysadki, wydzielające Prl, są bardzo rzadkie. Rozpoznaje się je tylko wtedy, kiedy dają odległe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym lub poza nim. Prolaktynę mogą wydzielać także gruczolaki przysadki inne niż *prolactinoma*, najczęściej gruczolaki somatotropowo-prolaktynowe u chorych z akromegalią, wywodzące się z tak zwanych somato-mammotropów, stanowiących wspólny etap rozwojowy komórek Prl oraz komórek GH.

W przypadku procesów chorobowych uszkodzających ośrodki dopaminergiczne podwzgórz lub połączenia naczyniowe między podwzgórzem a przysadką dochodzi do niedostatecznego hamowania wydzielania Prl przez dopaminę. Dzieje się tak w pierwotnych i przerzutowych guzach okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, ziarniniakach czy zespole pustego siodła [13].

Objawy hiperprolaktynemii

Objawy hiperprolaktynemii, niezależnie od tła etiopatogenetycznego, wynikają z bezpośredniego wpływu nadmiaru Prl, a także występującego w konsekwencji hipogonadyzmu będącego rezultatem zaburzenia pulsacyjnego wydzielania gonadotropin przez nadmiar Prl.

U kobiet najczęstszym objawem jest brak miesiączki, miesiączkowanie rzadkie i nieregularne bądź cykle bezowulacyjne (obserwuje się korelację między stopniem nasilenia objawów a stężeniami Prl), obniżenie

libido, mlekotok (w ok. 50% przypadków), wzrost masy ciała oraz hipogonadyzm (proporcjonalny do stężeń Prl) połączony z osteopenią [11, 14, 15]. Uważa się, że hiperprolaktynemia jest przyczyną około 30% przypadków braku owulacji [13].

U mężczyzn hiperprolaktynemia wiąże się z niepłodnością (z powodu oligozoospermii i zmniejszonej objętości nasienia), ginekomastią (rzadko z występującym mlekotokiem), obniżonym libido, zaburzeniami potencji (występują aż u 90% pacjentów i są często połączone ze spadkiem masy mięśniowej i osteoporozą) [11, 14–17].

Rozpoznanie hiperprolaktynemii

Wstępne rozpoznanie hiperprolaktynemii musi opierać się na kilkakrotnym badaniu stężenia Prl w surowicy. Większość pracowni jako górną granicę prawidłowych wartości określa 20 ng/ml u kobiet (poza okresem ciąży i laktacji) i 15 ng/ml u mężczyzn [13]. Należy pamiętać, że wydzielanie Prl wykazuje dość wyraźny rytm dobowy, z wyższymi wartościami w ciągu nocy niż w ciągu dnia [18] (ryc. 2). Dlatego określenie dobowego profilu stężeń Prl (np. oznaczenia w odstępach 3-godzinnych przez 24 h) w surowicy wydaje się, zdaniem autorów niniejszego artykułu, mieć istotniejsze znaczenie niż nawet kilkakrotne jej oznaczanie w jednym, tym samym, punkcie czasowym. W celu rozstrzygnięcia z jaką postacią etiopatogenetyczną hiperprolaktynemii ma się do czynienia, na początku należy wykluczyć zwykłą fizjologiczną (np. w wyniku ciąży i okresu karmienia), a także zebrać szczegółowy wywiad dotyczący przyjmowanych leków (hiperprolaktynemia wywołana lekami) i całościowej oceny stanu zdrowia (hiperprolaktynemia wywołana innymi przyczynami wtórnymi, jak niewydolność nerek, marskość wątroby, niedoczynność tarczycy).

Stężenia Prl mieszczące się w granicach 25–200 ng/ml mogą wynikać z jakiegokolwiek przyczyny hiperprolaktynemii, podczas gdy stężenia przekraczające 200 ng/ml (zwłaszcza z zaburzonym rytmem dobowym) zwykle wskazują na obecność gruczolaka prolaktynowego przysadki (ryc. 2). Nieco niższe stężenia (zwykle poniżej 150 ng/ml) ze stwierdzonym gruczolakiem przysadki wskazują na guz mieszany z komponentą prolaktynową lub guz niewydzielający Prl, lecz powodujący hiperprolaktynemię w wyniku uszkodzenia podwzgórzowych neuronów dopaminergicznych [12].

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania hiperprolaktynemii ma diagnostyka obrazowa, zwłaszcza badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), które powinno być wykonane u każdego chorego ze stwierdzoną hiperprolaktynemią w celu ewentualnego wykrycia mikro- lub makrogruczolaka wydzielającego Prl (ryc. 3) lub innej patologii okolicy

przysadki i podwzgórza (nowotwór lub zmiany zapalne, zespół pustego siodła) [12].

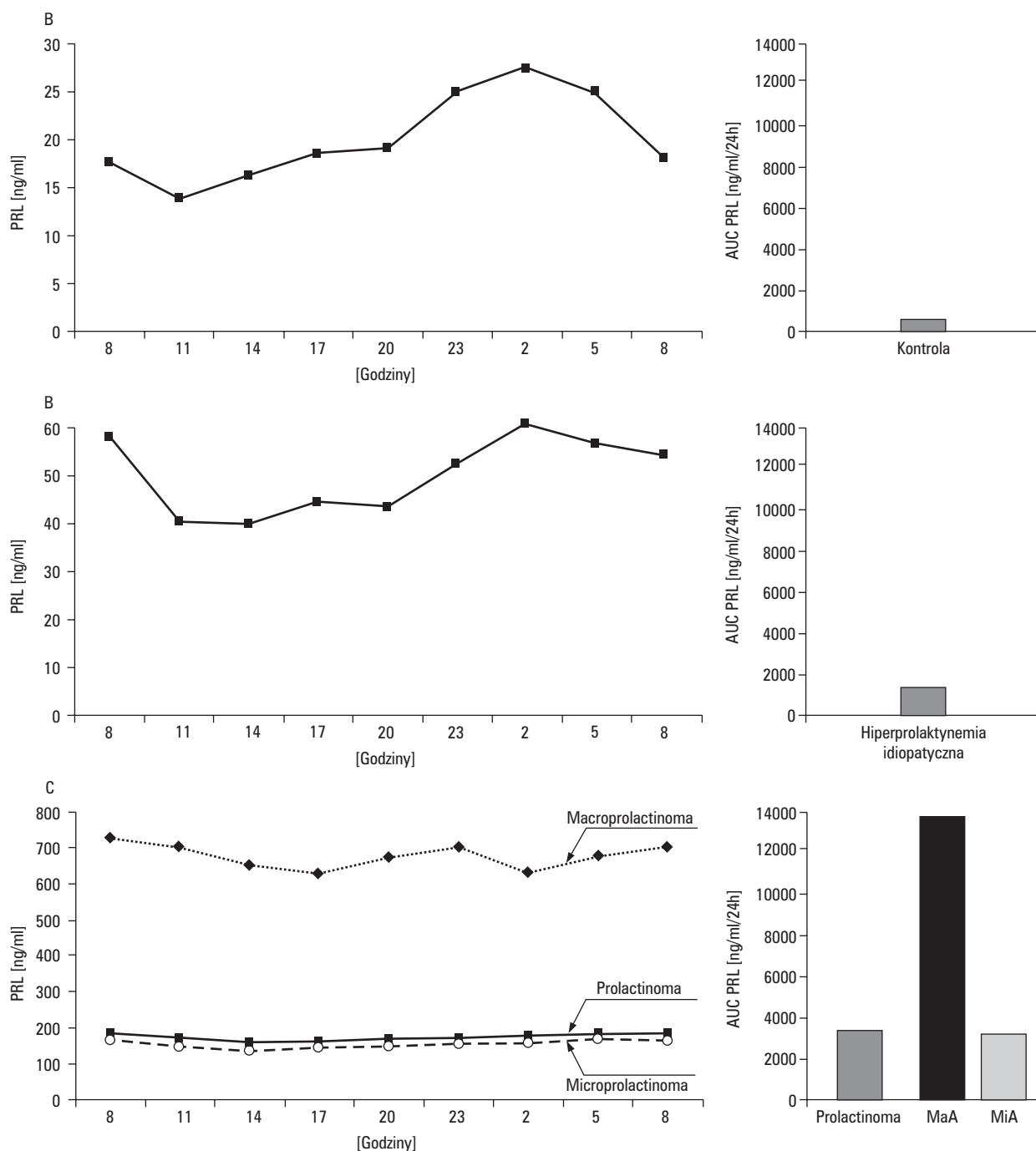
W diagnozowaniu hiperprolaktynemii w niektórych ośrodkach stosuje się testy farmakologiczne, wśród których najczęściej stosowany jest test z metoklopramidem. Metoklopramid podaje się doustnie w dawce 10 mg, a stężenie Prl oznacza się przed zażyciem leku, w 60. i 120. minucie po zażyciu leku. Zwiększenie stężeń Prl u osób zdrowych nie powinno przekraczać 400–600% poziomu podstawowego, natomiast większy wzrost tych stężeń może przemawiać za utajoną hiperprolaktynemią. Z kolei brak wzrostu stężenia Prl po metoklopramidzie przy wysokim stężeniu wyjściowym, ma przemawiać za guzem prolaktynowym lub innymi zmianami organicznymi w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. Należy jednak podkreślić, że kontrowersyjne wyniki testów farmakologicznych, łącznie z powszechną obecnie dostępnością badania MRI, praktycznie wyeliminowały na świecie te testy z diagnostyki hiperprolaktynemii [19]. Należy jednak pamiętać, że około 25% przysadek u ludzi bez objawów endokrynologicznych zawiera nieczynne hormonalnie mikrogruczolaki i tym samym stwierdzenie obecności mikrogruczolaka w obrazie MRI u chorego z umiarkowanymi podwyższonymi stężeniami Prl nie upoważnia do rozpoznania *microprolactinoma*.

Makroprolaktynemia

Na początku lat 80. opisano dwa przypadki hiperprolaktynemii, w których mimo wysokich stężeń Prl nie było objawów klinicznych, a płodność była zachowana. Wykazano, że Prl w surowicy występowała głównie w formie dużych kompleksów (big-big Prl, makroprolaktyna) [20]. W 1985 roku Jackson i wsp. [21] wprowadzili dla takich przypadków termin makroprolaktynemia. Makroprolaktyna jest dużym immunokompleksem (ponad 150 kDa) Prl związanej z immunoglobuliną G, lub rzadziej agregatem cząsteczek Prl [2, 22]. Ocenia się, że makroprolaktyna jest odpowiedzialna za 10–26% przypadków zwiększonych stężeń Prl w hiperprolaktynemii idiopatycznej [22].

Zwykle u większości pacjentów z makroprolaktynemią nie występują żadne istotne objawy kliniczne, chociaż czasem można u nich obserwować zaburzenia miesiączkowania lub niewielki mlekotok. Także wyniki badań obrazowych (tomografii komputerowej lub MRI) są zwykle ujemne.

Ponieważ makroprolaktynemia może być łatwo zdiagnozowana laboratoryjnie, na przykład przy użyciu prostej metody z glikolem polietylenowym (PEG, *polyethylene glycol*) jej oznaczenie jest racjonalne, zwłaszcza u pacjentów z wysokimi stężeniami Prl przy braku lub słabo zaznaczonych objawach klinicznych.



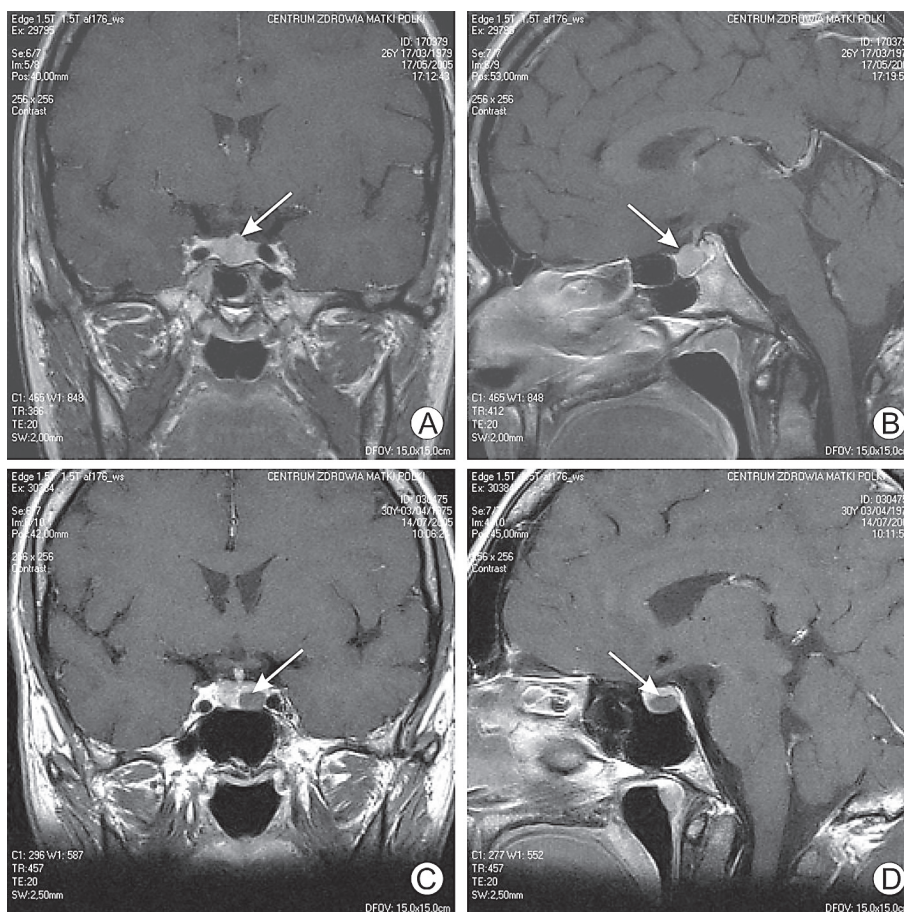
Rycina 2. Dobowe profile prolaktyny i pole pod krzywą (AUC): A — u 22 zdrowych kobiet w wieku 17–50 lat (średnia $\pm$ SEM = $33,2 \pm 2,2$ lat), B — u 50 kobiet w wieku 17–58 lat (średnia $\pm$ SEM = $30,3 \pm 1,4$ lat) z hiperprolaktynemią idiopatyczną oraz C — u 50 kobiet w wieku 18–62 lata (średnia $\pm$ SEM = $33,5 \pm 1,6$ lat) z gruczolakiem prolaktynowym przysadki (prolactinoma), w tym u 45 kobiet z mikrogruczolakiem (MiA) i u 5 kobiet z makrogruczolakiem (MaA) (dane niepublikowane autorów)

Figure 2. Circadian prolactin profiles and area under curve (AUC): A — in 22 healthy women aged 17–50 years (mean $\pm$ SEM = 33.2 ± 2.2 years), B — in 50 women aged 17–58 years (mean $\pm$ SEM = 30.3 ± 1.4 years) with idiopathic hyperprolactinemia, and C — in 50 women aged 18–62 years (mean $\pm$ SEM = 33.5 ± 1.6 years) with pituitary adenoma (prolactinoma), including 45 women with microadenoma (MiA) and 5 women with macroadenoma (MaA) (the authors' unpublished data)

Leczenie hiperprolaktynemii

W leczeniu hiperprolaktynemii stosuje się farmakoterapię lub leczenie operacyjne. Celem terapii jest obniżenie stężeń PRL z przywróceniem prawidłowej czynności go-

nad, w tym płodności. W przypadku guzów prolaktynowych przysadki dodatkowym celem jest zmniejszenie wielkości guza (lub jego usunięcie) ze zlikwidowaniem ewentualnych objawów ze strony układu nerwowego i wzrokowego. W przypadku bezobjawowej hiperprolak-



Rycina 3. Badanie rezonansu magnetycznego. A i B — Macroprolactinoma (strzałki) u 25-letniej pacjentki; C i D — Microprolactinoma u 30-letniej pacjentki (pacjentki diagnozowane w Klinice Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego i Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi)

Figure 3. Magnetic resonance images. A and B — Macroprolactinoma (arrows) in 25 years old female patient; C and D — Microprolactinoma in 30 years old female patient (patients were diagnosed in Department of Endocrinology and Metabolic Diseases of the Medical University of Lodz and Polish Mother's Memorial Hospital — Research Institute in Lodz)

tynemii zaleca się najczęściej jedynie okresową kontrolę bez zastosowania specyficznego leczenia [12, 15].

Leczenie farmakologiczne

Lekami z wyboru w leczeniu hiperprolaktynemii są leki z grupy agonistów dopaminy, wśród których do najczęściej używanych należą bromokryptyna, quinagolid i kabergolina.

Bromokryptynę (*Bromocriptine mesylate*) (Bromergon, Lek S.A.; Bromocorn, Filofarm F.S.P.; Ergolaktyna, Grodziskie Zakł. Farm. POLFA Sp. z o.o.; Parlodel, Novartis Pharma, tabl. 2,5 mg) wprowadzono do leczenia hiperprolaktynemii w latach 70. i w związku z tym leczenie tym lekiem ma najdłuższą historię. W większości przypadków jest skuteczna w dawce 2,5–5,0 mg/dobę [14, 15]. Jednakże krótki okres półtrwania (3,3 h) i czas działania (8–12 h), a także występowanie działań niepożądanych (jak ortostatyczne spadki ciśnienia, senność, zaburzenia układu pokarmowego)

spowodowały, że bromokryptyna jest coraz częściej wypierana przez inne leki z grupy agonistów dopaminy.

Quinagolid (*Quinagolide*) (Norprolac, Novartis Pharma; tabl. 25 μ g/50 μ g, 75 i 150 μ g) — specyficzny agonista receptorów D_2 — coraz częściej stosowany w leczeniu hiperprolaktynemii. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 μ g/dobę przez pierwsze 3 dni, a przez następne 3 dni należy podawać 50 μ g/dobę. W zależności od stężeń Prl dawkę dzienną można od 7. dnia zwiększać (zwykle do 75 μ g/dobę, a czasem do 150 μ g/dobę); niewielka liczba pacjentów wymaga dawki nawet 300 μ g/dobę. Quinagolid wykazuje mniej działań niepożądanych i są one słabiej nasilone, w związku z czym jest lepiej tolerowany niż bromokryptyna [14, 15, 23].

Kabergolinę (*Cabergoline*) (Dostinex, Pharmacia Italia S.P.A.; tabl. 0,5 mg), innego specyficznego agonisty receptorów D_2 również często używa się w leczeniu hiperprolaktynemii z uwagi na długi okres półtrwania (65 h), dłuższy okres działania (7–14 dni), dużą skutecz-

ność i znacznie mniej zaznaczone działania niepożądane. Typowa dawka wynosi 0,25–2 mg/tydzień, najczęściej kabergolinę stosuje się w dawce 0,5 mg na tydzień (w 1. lub 2. dawkach podzielonych) [15, 23].

Podsumowując, leczenie agonistami dopaminy jest bardzo skuteczną terapią u większości chorych z hiperprolaktynemią. Można je stosować niezależnie od przyczyn tej choroby, także w mikro-, jak i w makrogruczolakach prolaktynowych. Normalizację stężeń Prl, przywrócenie czynności gonad i zmniejszenie rozmiarów guza (a czasem nawet jego likwidację) uzyskuje się u ponad 70% pacjentów [24]. Czas trwania leczenia należy dobierać indywidualnie u każdego pacjenta. Niektórzy autorzy sugerują, że dawkę leku należy obniżyć po 2–3 latach utrzymywania się prawidłowych stężeń Prl i jeśli po takim obniżeniu stężenia tego hormonu nadal są w granicach wartości referencyjnych można prze-rwać terapię [15]. Oczywiście, po zaprzestaniu podawania leku należy przeprowadzać regularne badania kontrolne. W przypadku hiperprolaktynemii wywołanej zespołem policystycznych jajników, niedoczynnością tarczycy, marskością wątroby czy niewydolnością nerek leczenie powinno być skoncentrowane na podstawowej wtórnej przyczynie nadmiaru Prl. Natomiast w przypadku hiperprolaktynemii polekowej należy, o ile jest to możliwe bez szkody dla pacjenta, odstawić lek powodujący hiperprolaktynemię, a jeśli samo odstawienie leku nie spowoduje normalizacji stężeń PRL należy zastosować leczenie agonistami dopaminy.

Leczenie chirurgiczne

Z uwagi na wysoką efektywność leczenia farmakologicznego agonistami dopaminy ostatnio rzadziej stosuje się leczenie chirurgiczne. Chirurgiczne usunięcie gruczolaka (selektywne wyluszczenie gruczolaka z dostępu przez zatokę klinową) daje bardzo dobre wyniki w przypadku mikrogruczolaków i niewielkich makrogruczolaków ograniczonych do siodła tureckiego. Leczenie operacyjne dużych, inwazyjnych makrogruczolaków jest zwykle nieskuteczne, ze względu na brak możliwości ich doszczętnego usunięcia. Z tych powodów decyzja o przeprowadzeniu zabiegu jako terapii pierwszego rzutu jest obecnie kontrowersyjna. Leczenie chirurgiczne praktycznie ogranicza się do pacjentów, u których występuje nietolerancja bądź oporność na leczenie agonistami dopaminy oraz do pacjentów z nieczynnymi gruczolakami przysadki lub innymi nieprolaktynowymi gruczolakami, które są połączone z hiperprolaktynemią [14, 15, 25].

Podsumowanie

Należy podkreślić, że stwierdzenie podwyższonych stężeń Prl w surowicy pacjenta stanowi początek proce-

dury diagnostycznej, która po wykluczeniu przyczyn fizjologicznych (np. ciąży i laktacji), farmakologicznych (np. stosowanie leków wpływających na wydzielanie Prl) i innych przyczyn organicznych (np. niedoczynność tarczycy, marskość wątroby, niewydolność nerek, zespół policystycznych jajników), powinna polegać na przeprowadzeniu dokładnych badań, łącznie z MRI. U pacjentów z potwierdzoną hiperprolaktynemią postępowaniem pierwszego rzutu powinno być leczenie farmakologiczne agonistami dopaminy. Chirurgiczne usunięcie gruczolaka należy wykonywać u pacjentów z opornością na te leki lub ich nietolerancją bądź u pacjentów, którzy odmawiają długotrwałego leczenia. Radioterapię można stosować u pacjentów, u których zarówno farmakoterapia, jak i leczenie chirurgiczne nie daje efektów.

Podziękowanie

Autorzy dziękują Pani dr Danucie Kaniewskiej z Zakładu Radiologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki za pomoc w przygotowaniu obrazów rezonansu magnetycznego.

Piśmiennictwo

1. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A i wsp. Prolactin structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523–1631.
2. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin: high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 175–192.
3. Pawlikowski M, Kunert-Radek J, Stepień H. Direct antiproliferative effect of dopamine agonists on the anterior pituitary gland in organ culture. *J Endocrinol* 1978; 79: 245–246.
4. Lewiński A, Konopacki J, Pawlikowski M i wsp. Effect of intraventricular injections of 6-hydroxydopamine on anterior pituitary cell proliferation. *Anat Record* 1984; 209: 421–426.
5. Kelly MA, Rubinstein M, Asa SL i wsp. Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Neuron* 1997; 19: 103–113.
6. Ruberg M, Rotsztajn WH, Aracibia S i wsp. Stimulation of prolactin release by vasoactive intestinal peptide. *Eur J Pharmacol* 1978; 51: 319–320.
7. Ruberg M, Enjalbert A, Arancibia S i wsp. Regulation of prolactin secretion at the pituitary level. *Exp Brain Res* 1981; 3: 182–199.
8. Aguilera G, Hyde CL, Catt KJ. Angiotensin II receptors and prolactin release in pituitary lactotrophs. *Endocrinology* 1982; 111: 1045–1050.
9. Pawlikowski M, Mucha S, Kunert-Radek J i wsp. Is estrogen-induced pituitary hyperplasia and hyperprolactinaemia mediated by angiotensin II? W: Mukhopadhyay AK, Raizada MK (red.). *Renin-angiotensin systems*. Plenum Press, New York 1995: 371–378.
10. Elias KA, Weiner RI. Direct arterial vascularization of estrogen-induced prolactin secreting anterior pituitary tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 4549–4553.
11. Inder WJ. Hyperprolactinemia — differential diagnosis, investigation and management. *Business Briefing: Eur Endocrine Rev* 2006: 76–79.
12. Karasek M, Pawlikowski M. Hyperprolactinemia — the Essentials. *Touch Briefings: European Endocrine Disease* 2006: 53–59.

13. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603–1618.
14. Pawlikowski M. Choroby układu podwzgórzowo-przysadkowego. W: Pawlikowski M (red.). *Zarys endokrynologii klinicznej*. PZWL, Warszawa 1996.
15. Faglia G. Prolactinomas and hyperprolactinemic syndrome. W: De Groot LJ, Jameson J (red.). *Endocrinology*, wyd. 4, cz. 1, WB Saunders, Philadelphia 2001: 329–342.
16. Serri O, Chik CL, Ur E i wsp. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169: 575–581.
17. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A i wsp. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine* 2003; 20: 75–82.
18. Waldstreicher J, Duffy JF, Brown EN i wsp. Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels — a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1483–1487.
19. Di Sarno A, Rota F, Auriemma R i wsp. An evaluation of patients with hyperprolactinemia: have dynamic tests had their day? *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (supl. 7): 39–47.
20. Whittaker PG, Wilcox T, Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 863–866.
21. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. *Am J Med* 1985; 78: 346–350.
22. Hattori N. Macroprolactinemia: a new case of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003; 92: 171–177.
23. Barlier A, Jaquet P. Quinagolide — a valuable treatment option for hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 187–195.
24. Berinder K, Stackenäs I, Akre O i wsp. Hyperprolactinemia in 271 women: up to three decades of clinical follow up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 450–455.
25. Losa M, Mortini P, Ribotto R i wsp. Therapeutic options in patients with microprolactinoma. *Business Briefing: Eur Endocrine Rev* 2006; 79–80.