



Hiperprolactinaemia – pitfalls in PRL assessment

Wojciech Zgliczyński, Piotr Zdunowski

Department of Endocrinology, Medical Center of Postgraduate Education

Summary

Prolactin (PRL) is one of the most commonly assessed hormones, and hyperprolactinaemia seems to be often endocrine disorder. Hyperprolactinaemia is not a disease, but only a symptom indicating relevant medical conditions to be diagnosed and properly treated. Laboratory findings should be always cautiously interpreted with reference to clinical context. Possible problems could be evoked by errors during sampling and assessment itself. While interpreting laboratory results, one have to pay attention on pulsate secretion profile of PRL (within hours), and shows marked diurnal cycle (with maximum during sleep period). PRL level depends also on emotional status (stress amplifies PRL secretion), and also on dietary habits and stimulants. Lastly, a growing body of evidence proven that in some cases elevated PRL level could be caused by presence of polymeric form of PRL – so called “macroprolactin”. This form has diminished receptor-binding specificity and weak, if any, biological effect while immunoreactivity is preserved. In clinical practice, in cases of macroprolactinaemia high level of circulating hormone does not correlate with slight, if even, clinical symptoms. To avoid errors in prolactin

assessment blood should be drawn fasting, preferentially in series or during dynamic test after dopaminergic blockade with metoclopramide. Interpretation must parallel include clinical data. It is essential that PRL level is proportional to pituitary lactotroph tumor size. Extremely high PRL concentration could exceed technical capability of laboratory equipment and remain underestimated, or even undiagnosed. Beneath presented algorithm could be useful in planning diagnostic and therapeutic procedures.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 6(56): 980-985)

Key words: hyperprolactinaemia, prolactin



Wojciech Zgliczyński, Piotr Zdunowski
Department of Endocrinology, Medical Center of
Postgraduate Education
Ceglowska str. 80, 01-809 Warsaw
tel/fax 022-834 31 31
e-mail: klinendo@cmkp.edu.pl



Hiperprolaktynemia – pułapki w oznaczaniu PRL

Wojciech Zgliczyński, Piotr Zdunowski

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Streszczenie

Prolaktyna (PRL) jest obecnie jednym z najczęściej oznaczanych hormonów, a stwierdzenie podwyższonego jej stężenia – hiperprolaktynemia, jednym z najczęstszych zaburzeń hormonalnych. Hiperprolaktynemia nie jest chorobą, a jedynie objawem wskazującym na występowanie określonych chorób lub zaburzeń, które należy rozpoznać i odpowiednio leczyć. Zawsze krytycznie należy oceniać wyniki uzyskanych badań laboratoryjnych, wykluczając fizjologiczne i farmakologiczne przyczyny hiperprolaktynemii oraz błędy związane z pobieraniem materiału i wykonaniem samego badania. Interpretując stężenie prolaktyny pamiętać należy, że jej wydzielanie ma charakter pulsacyjny (zmienia się z godziny na godzinę) i cechuje się rytmem dobowym (zwiększone wydzielanie podczas snu). Poziom PRL zależy również od stanu emocjonalnego (stres zwiększa jej wydzielanie), a nawet rodzaju spożytych pokarmów czy używek. Od niedawna wiadomo również, że stwierdzenie podwyższonego stężenia PRL może być jedynie związane z występowaniem polimerycznej postaci prolaktyny – tzw. makroprolaktynemii. Wielkość cząsteczkowa prolaktyna ma trudniejszy dostęp do receptora przez co wywiera niewielki efekt biologiczny przy zachowanej immunoreaktywności. W praktyce w przypadkach makroprolaktynemii podwyższonemu stężeniu PRL z reguły nie towarzyszą kliniczne objawy

hiperprolaktynemii. Celem ograniczenia błędów związanych z oznaczaniem stężenia PRL należy pobierać krew na czczo, najlepiej kilkakrotnie lub w warunkach dynamicznych po zablokowaniu receptorów dopaminergicznych metoklopramidem. Interpretować wyniki badania laboratoryjnego zawsze w powiązaniu z obrazem klinicznym, pamiętając, że stężenie PRL w prolaktynoma jest wprost proporcjonalne do wielkości guza przysadki, a bardzo duże stężenie PRL w surowicy może przekroczyć możliwości diagnostyczne aparatury laboratoryjnej i pozostać nie wykryte. Pomocnym w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym w przypadku hiperprolaktynemii powinien stać się algorytm zamieszczony poniżej.

(Endokrynol Pol 2005; 6(56): 980-985)

Słowa kluczowe: hiperprolaktynemia, makroprolaktyna, diagnostyka, terapia



Wojciech Zgliczyński, Piotr Zdunowski
Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego
Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel/fax 022-834 31 31
e-mail: klinendo@cmkp.edu.pl

Prolaktyna (PRL) jest obecnie jednym z najczęściej oznaczanych hormonów, a stwierdzenie podwyższonego jej stężenia – hiperprolaktynemia, jednym z najczęstszych zaburzeń hormonalnych. Jest przyczyną ok. 20% przypadków wtórnego braku miesiączki, w ponad 30% odpowiada za niepłodność przebiegająca z mlekotokiem, u 75% badanych odpowiada za zespół *amenorrhoea-galactorrhoea* [1, 2]. Mimo to hiperprolaktynemia nadal bywa nierozpoznawana jako przyczyna niepłodności, zaburzeń miesiączkowania u kobiet i impotencji u mężczyzn. Z drugiej strony, wykazanie nawet nieznacznie podwyższonego stężenia PRL z reguły wywołuje duży niepokój u pacjenta i liczne obawy lekarza prowadzącego.

Na wstępie należy podkreślić, iż hiperprolaktynemia nie jest chorobą, a jedynie objawem wskazującym na występowanie określonych chorób lub zaburzeń, które należy rozpoznać i odpowiednio leczyć. Zawsze krytycznie należy oceniać wyniki uzyskanych badań laboratoryjnych, wykluczając fizjologiczne i farmakologiczne przyczyny hiper-

prolaktynemii oraz błędy związane z pobieraniem materiału i wykonaniem samego badania. Interpretując stężenie prolaktyny pamiętać należy, że jej wydzielanie ma charakter pulsacyjny (zmienia się z godziny na godzinę) i cechuje się rytmem dobowym (zwiększone wydzielanie podczas snu) [3]. Poziom PRL zależy również od stanu emocjonalnego (stres zwiększa jej wydzielanie), a nawet rodzaju spożytych pokarmów czy używek. Od niedawna wiadomo również, że stwierdzenie podwyższonego stężenia PRL może być związane jedynie z występowaniem polimerycznej postaci prolaktyny – tzw. makroprolaktynemii [4]. Okazuje się, że w około 25% przypadków hiperprolaktynemii uważanej za idiopatyczną, stwierdza się obecność dominującej formy wielkość cząsteczkowej prolaktyny – makroprolaktyny [5]. Wielkość cząsteczkowa prolaktyna (tj. PRL związana z anty-PRL-IgG) z powodu dużej cząsteczki ma trudniejszy dostęp do receptora, więc gorzej się z nim wiąże, przez co wywiera niewielki efekt biologiczny przy zachowanej immunoreaktywności. Oznacza to, że

cząsteczki prolaktyny z reguły nie są fizjologicznie aktywne, ale mogą wpływać na wynik jej oznaczeń. W praktyce w przypadkach makroprolaktynemii podwyższonemu stężeniu PRL z reguły nie towarzyszą kliniczne objawy hiperprolaktynemii. Jest to przykład potwierdzający zasadę, że wyniki badania laboratoryjnego należy oceniać zawsze w kontekście objawów klinicznych. A co za tym idzie, leczyć objawy, a nie wynik uzyskany z laboratorium. W przypadkach umiarkowanie podwyższonego stężenia PRL, przebiegających ze skąpą symptomatologią, należy brać pod uwagę również hiperprolaktynemię czynnościową (inaczej reaktywną) określaną jako okresowe, nadmierne wydzielanie PRL w reakcji na różne bodźce stymulacyjne u osób bez ewidentnej przyczyny organicznej. Wydaje się, że hiperprolaktynemia czynnościowa jest jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń miesiączkowania, niepłodności, mlekotoku, mastalgii i mastopatii [6]. Dlatego też, uwzględniając to często występujące zjawisko, warto przypomnieć lekarzom praktykom własny algorytm postępowania w przypadkach hiperprolaktynemii. Algorytm ten został opublikowany w 2002 r. [7], nieco zmodyfikowany w 2005 [8] i stanowi standard postępowania w hiperprolaktynemii przyjęty przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne. W obecnie proponowanym algorytmie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w hiperprolaktynemii uwzględniono makroprolaktynemię jako jedną z przyczyn podwyższonego stężenia PRL (ryc. 1).

Lekarz zwykle otrzymuje wynik świadczący o hiperprolaktynemii gdy sam zlecił to badanie opierając się na objawach klinicznych (wymienionych w algorytmie) lub gdy zostało wykonane zupełnie przypadkowo. Pamiętać należy, że wykrycie hiperprolaktynemii jest dopiero początkiem, a nie końcem procesu diagnostycznego. Jak już wspomniano, w pierwszej kolejności należy wykluczyć: ciążę, wpływ leków, niewyrównaną niedoczynność tarczycy, niewydolność wątroby lub nerek oraz makroprolaktynemię. Makroprolaktynemię podejrzewać należy głównie w przypadkach stwierdzonych wysokich stężeniach PRL, nieadekwatnych do słabo wyrażonych objawów klinicznych. Laboratoryjnym potwierdzeniem makroprolaktynemii będzie poddanie badanej próbki surowicy działaniu 25% glikolu polietylenowego (PEG-u) celem jej precypitacji lub wykonanie oznaczenia innym systemem analitycznym [9]. Okazuje się, że różnice w pomiarach stężenia PRL w przypadkach makroprolaktynemii różnymi systemami mają dużą rozpiętość i wahają się nawet od 2,3 do 7,8-krotności [10].

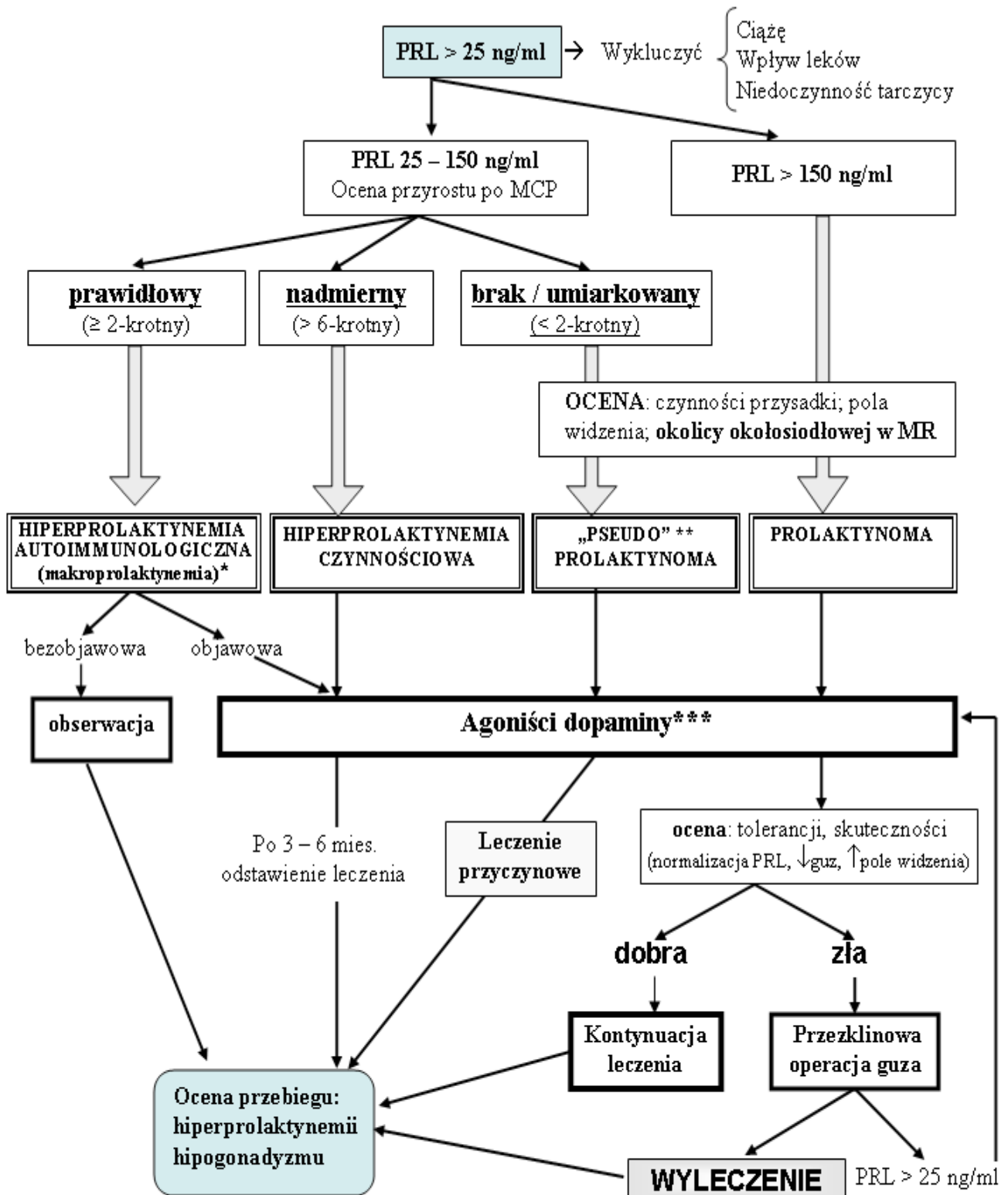
Interpretując wyniki oznaczeń prolaktyny w pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę na rząd wielkości stężenia tego hormonu. Wiadomo, że u kobiet kliniczne objawy związane z hiperprolaktynemią zależą od stężenia PRL (tab. 1) [8].

Tabela 1 Kliniczne objawy hiperprolaktynemii u kobiet zależą od stężenia PRL

<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ PRL dużego stopnia (>100 ng/ml, przy normie do 25) <ul style="list-style-type: none"> - brak miesiączki - mlekotok - hipogonadyzm
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ PRL średniego stopnia (50-75 ng/ml, przy normie do 25) <ul style="list-style-type: none"> - rzadkie miesiączkowanie - możliwy mlekotok
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ PRL małego stopnia (30-50 ng/ml, przy normie do 25) <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia miesiączkowania - niedomoga lutealna - niepłodność - zmniejszenie libido
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteopenia – stopień utraty masy kostnej zależy od długości trwania i nasilenia hipogonadyzmu

Z drugiej strony, u chorych z prolaktynoma stężenie PRL jest wprost proporcjonalne do wielkości guza przysadki. Przyjmuje się, że znacznie podwyższone stężenia PRL (powyżej 150-200 ng/ml) wskazują z dużym prawdopodobieństwem na obecność gruczolaka przysadki wydzielającego prolaktynę (prolaktynoma), więc wymagają badań obrazowych okolicy okołosiodłowej – najlepiej za pomocą rezonansu magnetycznego (MR). Często jednak w praktyce trudnym problemem diagnostycznym stają się przypadki hiperprolaktynemii rzędu 25-150 ng/ml, bez jednoznacznych zmian w ogólnodostępnych badaniach obrazowych, jakimi są badania rentgenowskie siodła tureckiego czy tomografia komputerowa (TK). Koszt opieki medycznej, nie tylko w naszym kraju, jest czynnikiem ograniczającym wybór optymalnego postępowania. Na lekarzy wywierane są naciski, żeby zmniejszyć liczbę zlecanych badań diagnostycznych. Wydaje się, że kilkakrotne oznaczenie stężenia PRL jest mniej kosztowne niż badania obrazowe. Dlatego też godnym rekomendacji w różnicowaniu przyczyn hiperprolaktynemii jest test z metoklopramidem (MCP). Wykorzystuje się w nim ośrodkowe antagonistyczne działanie MCP na receptory dopaminowe D₂, od których zależy poziom dopaminy hamującej wydzielanie prolaktyny z komórek laktotropowych przysadki. Ośrodkowe zablokowanie receptorów D₂ doustnie podanym MCP w dawce 10 mg w warunkach fizjologicznych prowadzi do zwiększonego wydzielania PRL. U zdrowych przyrost PRL z reguły nie przekracza 100 ng/ml, albo wynosi mniej niż 600% stężenia podstawowego ($\Delta\%$) [11]. Natomiast w przypadku nowotworu, jakim jest gruczolak przysadki autonomicznie wydzielający prolaktynę, takiego przyrostu po MCP z reguły nie obserwujemy, a stężenie tego hormonu utrzymuje się na znacznie podwyższonym poziomie. Podobnie w przypadkach

Algorytm postępowania w hiperprolaktynemii



* makroprolaktynemia – występowanie dominującej formy wielkocząsteczkowej prolaktyny, tj. PRL związanej z anty-PRL-IgG

** „pseudoprolaktynoma” – zmiany organiczne (guzy, nacieki zapalne i ziarnicze) podwzgórza, szypuły i części gruczołowej przysadki przebiegające z hiperprolaktynemią

*** Po wyrównaniu ewentualnie współistniejącej niedoczynności nadnerczy

uszkodzenia podwzgórza bądź szypuły przysadki w przebiegu zmian organicznych lub pourazowych (w omawianym algorytmie nazwanych „pseudo-prolaktynoma”), po MCP zazwyczaj nie uzyskujemy istotnego przyrostu wydzielania prolaktyny, ale podstawowe jej stężenie jest umiarkowanie podwyższone [12]. Najczęściej jednak po stymulacji metoklopramidem spotykamy nadmierny przyrost wydzielania PRL (tj. ponad sześciokrotny od poziomu wyjściowego, czasami nieco podwyższonego) co pozwala rozpoznać hiperprolaktynemię czynnościową. Gdy towarzyszą jej kliniczne objawy w postaci: zaburzeń miesiączkowania, mlekotoku, mastalgii, mastopatii czy impotencji i ginekomastii, istnieją wskazania do zastosowania niewielkich dawek agonisty dopaminy. W przypadkach gdy znikoma symptomatologia nie koreluje z podwyższonymi stężeniami PRL należy podejrzewać makroprolaktynemię. Zazwyczaj przyrost wydzielania PRL po MCP w tych przypadkach jest prawidłowy. Pacjenci ci z reguły nie wymagają leczenia. Leczenie agonistami dopaminy (zazwyczaj w większej dawce) winno być postępowaniem pierwszego rzutu we wszystkich przypadkach prolaktynoma [8, 13]. Przed rozpoczęciem leczenia agonistami dopaminy w przypadkach współistniejącej niedoczynności przysadki należy w pierwszej kolejności wyrównać wtórną niedoczynność nadnerczy i ewentualnie tarczycy. Wymienione leczenie farmakologiczne należy zalecać w pierwszej kolejności nawet u chorych z dużymi guzami przebiegającymi z ubytkami pola widzenia. U większości pacjentów można w ten sposób uzyskać normalizację stężenia PRL, zapobiec dalszemu rozrostowi gruczolaka, a nawet doprowadzić do zmniejszenia lub zaniku guza i poprawy pola widzenia. Stosowana w naszych warunkach bromokryptyna jest dobrze tolerowana przez większość pacjentów, wymaga jednak kilkakrotnego podawania w ciągu doby. U około 10% chorych notuje się oporność na tego rodzaju leczenie, a kolejne 10% badanych wykazuje złą tolerancję nawet małych dawek bromokryptyny. Należy podkreślić, że za oporność na bromokryptynę uważa się brak normalizacji stężenia PRL i/lub istotnego zmniejszenia gruczolaka przysadki po 3 miesiącach leczenia dawką 15 mg bromokryptyny na dobę. W przypadku nietolerancji standardowo zalecanej w naszych warunkach tanej bromokryptyny istnieje konieczność zastosowania innego agonisty dopaminy o odmiennej budowie chemicznej - quinagolidu (Norprolac) lub kabergoliny (Dostinex). Możliwość jednorazowego w ciągu doby zażycia quinagolidu – leku o przedłużonym działaniu – przed snem stwarza sytuację, w której potencjalne wystąpienie objawów ubocznych przypada na okres snu. Natomiast kabergolina przyjmowana jest zwykle jedynie dwa razy w tygodniu, co stawia ten preparat w roli najlepiej tolerowanego agonisty dopaminy (a zatem

też najskuteczniejszego, gdyż dobra tolerancja umożliwia zastosowanie odpowiednio wysokich dawek leku). Leczenie operacyjne prolaktynoma należy rozważać jedynie w nielicznych przypadkach oporności na agonistów dopaminy, lub przy wyjątkowo złej ich tolerancji. Zabieg powinien być przeprowadzony z dostępu przez zatokę klinową, jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach neurochirurgicznych. Pamiętać jednak należy o niewielkiej skuteczności leczenia neurochirurgicznego i dużym odsetku nawrotów hiperprolaktynemii, nawet po skutecznej operacji prolaktynoma, sięgającym 50% w przypadku mikroprolaktynoma i 75% w makroprolaktynoma [14, 15].

Własne doświadczenia dotyczące leczenia operacyjnego prolaktynoma są znacznie gorsze niż wyniki czołowych ośrodków neurochirurgicznych. Spośród 365 chorych z prolaktynoma 118 (32%) pacjentów leczono operacyjnie, uzyskując trwałe wyleczenie u 16 (13%), jednak powikłania pooperacyjne w postaci niedoczynności przysadki, moczówki prostej, płynotoku, zapalenia opon czy porażenia nerwów okoruchowych dotyczyły 52 leczonych (44%) [16]. Jak wynika z tego zestawienia, rezultaty operacyjnego leczenia prolaktynoma w naszym kraju są niezadowolające, a powikłania pooperacyjne dotyczą prawie połowy pacjentów. Trudno zaakceptować zdarzającą się w naszych warunkach pooperacyjną niedoczynność przysadki i moczówkę prostą u kobiety planującej ciążę, poddanej operacji usunięcia mikroprolaktynoma. Lekarz kierujący młodą kobietę na operację przysadki musi pamiętać, iż jednym z głównych celów leczenia prolaktynoma jest przywrócenie prawidłowej czynności gonad, regularnych cykli miesięcznych i uzyskanie ciąży. Z drugiej strony powstają jednak obawy związane z potencjalną możliwością powiększenia się gruczolaka w ciąży na skutek oddziaływania wysokich stężeń łożyskowego estradiolu. Pamiętając o ryzyku niepłodności związanej z operacyjnym leczeniem guzów przysadki należy przyjąć, że w naszych warunkach postępowaniem pierwszoplanowym u kobiet z makroprolaktynoma planujących ciążę winno być zastosowanie agonistów dopaminy [17]. Pamiętając również o możliwości rozrostu gruczolaka prolaktynowego podczas ciąży należy dążyć, aby w pierwszym etapie leczenia farmakologicznego zmniejszyć rozmiary guza do objętości siodła tureckiego, przywracając prawidłowe pole widzenia. Dopiero w następnym etapie, po 3-6 miesiącach stacjonarnego obrazu gruczolaka w badaniu MR przysadki, zajście w ciążę staje się dla kobiety z wyjściowo stwierdzonym makroprolaktynoma bezpieczne. Z własnych obserwacji wynika, że prawdopodobieństwo powiększenia gruczolaka przysadki w ciąży dotyczy 15% chorych, głównie z makroprolaktynoma i jest wprost proporcjonalne do wyjściowego stężenia PRL oraz wielkości guza

[17]. Zastosowanie w tych przypadkach niewielkich dawek bromokryptyny jest leczeniem bezpiecznym, dobrze tolerowanym i prowadzącym do obniżenia stężenia PRL oraz zmniejszenia objętości guza, co przyczynia się do ustąpienia bólów głowy, poprawy pola widzenia i czynności nerwów czaszkowych. Pamiętać również należy o możliwości udaru guza w okresie okołoporodowym (we własnym materiale 6% chorych), co często prowadzi do samowyleczenia z prolaktynoma.

W podsumowaniu podkreślić należy, że:

- uzyskany wynik badania PRL zawsze należy interpretować w powiązaniu z obrazem klinicznym,
- stężenie PRL w prolaktynoma jest wprost proporcjonalne do wielkości guza przysadki,
- głównym celem leczenia hiperprolaktynemii jest przywrócenie prawidłowej czynności gonad.

Piśmiennictwo

1. Dalkin AC, Marshall JC. Medical therapy of hyperprolactinaemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 259-276.
2. Crosignani PG, Ferrari C. Dopaminergic treatment for hyperprolactinaemia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4: 441-445.
3. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, Kapan S. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 1972; 177: 1205.
4. Linstedt G. Endogenous antibodies against prolactin – a new cause hyperprolactinaemia. *Europ J Endocrinol* 1994; 130:429-432.
5. Jeske W, Zdunowski P, Bartoszewicz Z, Kondracka A, Gorzelak K, Zgliczyński W. Large molecular prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Endokrynol Pol* 2000; 51: 237-248.
6. Zgliczyński W, Jeske W, Gorczyca-Wiśniewska E. Hiperprolaktynemia czynnościowa a łagodne schorzenia gruczołów piersiowych. *Endokrynol Pol* 2000; 51: 201-210.
7. Zgliczyński W. Prolaktynoma. w *Standardy Endokrynologii* red. S Zgliczyński i W Zgliczyński, Warszawa 2002.
8. Zgliczyński W. Guzy przysadki w *Choroby wewnętrzne* red A. Szczeklik, *Medycyna Praktyczna* Kraków 2005; 1021-1032.
9. Jeske W, Zgliczyński W, Zdunowski P. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinaemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1909-1910.
10. Smith T, Suliman A, Fahie-Wilson M, McKenna T. Gross variability in detection of prolactin in sera containing BB-Prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 87: 5410-5415.
11. Jeske W. The effect of metoclopramide, TRH and L-DOPA on prolactin secretion in pituitary adenoma in "functional" galactorrhoea syndrome. *Acta Endocrinol* 1979; 91: 385-396
12. Zgliczyński W, Zdunowski P, Jeske W, Brzeziński J, Królicki L. Przyczyny hiperprolaktynemii: różnicowanie mikroprolaktynoma z przerostem przysadki. *Endokrynol Pol* 2000; 51: 211-224.
13. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 143
14. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Reference of hyperprolactinaemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Eng J Med* 1983; 309: 280-283.
15. Serri O, Hardy J, Massoud F. Relapse of hyperprolactinemia revisited. *N Eng J Med* 1993; 329: 1357.
16. Zgliczyński W. Prolaktynoma. w *Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu chorób podwzgórza i przysadki*. Zgliczyński W, Instytut Wydawniczy "Książka i Prasa" Warszawa 2003: 31-42
17. Zgliczyński W, Jeske W, Zdunowski P, Stopińska-Głuszak U, Janik J, Świerczewski D. Ciąża u kobiet z gruczolakami przysadki. *Endokrynol Pol* 2002; 53: 475-489.