

Hiperprolaktinemija

Hyperprolactinemia

Aleksandar Aleksić^{1,2}, Vojkan Stanojević², Saška Manić²,
Mile Despotović¹, Nataša Savić¹, Čedomirka Stanojević¹,
Milena Despotović³

1. Visoka medicinska škola strukovnih studija, Čuprija
2. Zdravstveni centar, Zaječar
3. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac

Aleksandar Aleksić^{1,2}, Vojkan Stanojević², Saska Manić²,
Mile Despotović¹, Natasa Savic¹, Cedomirka Stanojević¹,
Milena Despotović³

1. Higher Education School of Professional Health Studies, Cuprija, Serbia
2. Health Center, Zajecar, Serbia
3. Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 04.08.2017.
PRIHVACEN 25.11.2017.

RECEIVED 04.08.2017.
ACCEPTED 25.11.2017.

APSTRAKT

Hipersekrecija prolaktina je najčešći uzrok povišenog lučenja hormona hipofize kod oba pola. Tumori hipofize koji luče prolaktin su najčešći tip sekretornih tumora hipofize. Klinička slika hiperprolaktinemije različita je u muškaraca i žena. Kod žena relativno rano dolazi do poremećaja menstrualnog ciklusa i pojave galaktoreje. Kod muškaraca su simptomi duži period vreme diskretni, obično u smislu slabije potencije, te se prilikom postavljanja dijagnoze nalaze u formi makroadenoma (80%). Radiološki „zlatni standard“ za dijagnostiku svih tumora hipofize, pa tako i prolaktinoma, jeste magnetna rezonanca. Oftalmološka obrada važna je posebno kod makroadenoma, jer oni svojim pritiskom na hijazmu optičkog živca mogu dovesti do ispada u vidnom polju. U medikamentnoj terapiji, koriste se agonisti dopamina koji, vezivanjem za dopaminske receptore, dovode do normalizacije nivoa prolaktina, a imaju i tumoricidno delovanje, pa dovode do smanjivanja, a ponekad i nestanka tumora. Neurohirurška terapija, najčešće transsfenoidalnim pristupom, koristi se kod rezistentnih tumora i kod onih koji svojom propagacijom ugrožavaju okolne strukture. Terapija zračenjem gotovo nikada nije prvi vid terapije prolaktinoma. Danas se redje koristi konvencionalno zračenje, a češće stereotaktička „gamma-knife“ iradijacija kojom se postižu visoke doze zračenja ciljano na tumorsko tkivo, uz očuvanje okolnog tkiva.

Ključne reči: hiperprolaktinemija; dijagnoza; lečenje.

ABSTRACT

Prolactin hypersecretion is the most common cause of increased secretion of the pituitary hormone in both sexes. Hypophyseal tumors that secrete prolactin are the most common type of functional pituitary tumor. The clinical picture of hyperprolactinaemia is different in men and women. In women, there is a relatively early onset of menstrual cycle disorders and the occurrence of galactorrhoea. In men, the symptoms are discrete for a long time, usually the lack of potency, and these tumors will be macroadenomas when diagnosing (80%). The diagnosis of hyperprolactinaemia and prolactinoma includes endocrinological testing with radiological and ophthalmic tests. A radiological "gold standard" for the diagnosis of all pituitary tumors, and thus prolactinoma, is a magnetic resonance. Ophthalmological tests are important especially for macroadenomas because they can lead to a fall in the visual field by pressing the optic nerve chiasma. In drug therapy, dopamine agonists are used which, by binding to dopamine receptors, lead to normalization of the level of prolactin, and they also have tumorcidal activity and lead to a reduction of and sometimes, tumor failure. Neurosurgical therapy, most often with transsphenoidal approach, is used in resistant tumors and in those who endanger the surrounding structures with their propagation. Radiation therapy is rarely first line of prolactin therapy. Today, conventional radiation is used more often, and as stereotactic "gamma-knife", irradiation that achieves high radiation doses targeted to the tumor tissue, while preserving the surrounding tissue.

Key words: hyperprolactinemia; diagnosis; therapeutics.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Aleksandar Aleksić, ZC Zaječar Interno odeljenje, Rasadniča b.b., 19000 Zaječar, E-mail: lukaal@ptt.rs
Aleksandar Aleksić, Health Center, Zajecar, Rasadnica b.b., 19000 Zaječar, Serbia, E-mail: lukaal@ptt.rs

UVOD

Prolaktin (PRL) je peptidni hormon, prednjeg reznja hipofize, izolovan 1971. godine. Laktotropne ćelije čine 20% ćelija prednjeg reznja hipofize. Laktotropi i somatotropi potiču od zajedničke prekursorne ćelije. Prolaktin (PRL) se sastoji od 198 aminokiselina i ima molekulsku masu od 21,500kDa, delimično je homolog (40%) sa hormonom rasta i humanim placentalnim laktogenom^{1,2,3}.

Prolaktin (PRL) može biti i ekstrapituitarnog porekla. Izvan hipofize PRL se sintetiše u miometriju uterusa, timusu, slezini, centralnom nervnom sistemu (CNS), u epitelu mlečnih žlezda, limfocitima, fibroblastima kože. Deluje endokrino, ali i kao faktor rasta, neurotransmiter, neuromodulator, imunomodulator na parakrini i autokrinim dejstvom^{1,4}.

Prolaktin koji određujemo u krvi jeste hipofizni, suprimovan prolaktin, pošto nema preliivanja prolaktina koji je nastao ekstrapituitarno^{1,4}.

PRL je jedinstven među hipofiznim hormonima po tome što je njegova centralna kontrola dominantno inhibitorna, odnosno postoji stalna dopaminska supresija oslobađanja PRL.

Dejstvo dopamina se ostvaruje preko više subtipova dopaminskih receptora, s tim što je u hipofizi dominantan tip 2 dopaminskih receptora (D2). Aktivacija D2 receptora inhibira ciklični adenozin monofosfat (cAMP) put i izaziva membransku hiperpolarizaciju i zatvaranje kalcijumskih kanala što blokira egzocitozu sekretornih granula^{1,2,5,6,7}.

Sam prolaktin negativnom povratnom spregom deluje na hipotalamus, tako što pojačava lučenje dopamina i deluje direktno inhibitorno i na laktotropne ćelije.

Sekrecija prolaktina je pulzatilna, sa najvećim sekretornim pikovima pri fazi brzih pokretima očnih jabučica tokom spavanja. Maksimalni serumski nivo nastaje tokom jutarnjih časova, dok tokom dana opada tako da je minimalni nivo oko 20h. Pulsevi sekrecije se smenjuju na 20-30 minuta, dok je poluživot prolaktina oko 20-40 minuta^{1,2,3,6,7}.

Nivo PRL se povećava tokom i nakon fizičkog opterećenja i vežbi, posle obroka, posebni posle obroka koji je bogat proteinima, nakon seksualnog odnosa, tokom i nakon hirurških procedura, nakon opšte anestezije, infarktka miokarda i raznih drugih oblika stresa³.

U trudnoći vrednosti prolaktina rastu i do 10 puta, dok do pada vrednosti prolaktina dolazi nakon dve nedelje posle porodjaja uz potpuni povratak preporodjajnim vrednostima nakon šest nedelja. U slučaju dojenja, nivo PRL ostaje povišen³.

Estrogen i progesteron inhibišu laktaciju i sa PRL vrše kontrolu laktacije. Po porođaju nivoi estrogena i progesterona padaju tako da dolazi do laktacije. Neuralnim putem, sisanje bradavice podiže nivo PRL. Tireotropin-oslobađajući hormon (TRH) i vazoaktivni inhibitorni peptid (VIP) indukuju oslobađanje PRL, dok glikokortikoidi (GK) i tireoidni hormoni (TH) suprimiraju sekreciju^{3,4}.

Glavni oblik prolaktina koji se nalazi u krvi jeste mali prolaktin, PRL u obliku monomera i čini 80-90% od ukupne količine prolaktina.

Veliki prolaktin (big prolactin) predstavlja glikolizirani oblik prolaktina u vidu dimera i trimera i predstavlja depo prolaktina. Ovakav oblik nema biološku aktivnost ili je ona zanemarljiva.

Makroprolaktin (big big prolactin) predstavlja dimer velikog prolaktina sa IgG imunoglobulinom. Ovakav oblik prolaktina takođe nema biološku aktivnost^{1,4}.

Prolaktin ima preko 300 bioloških funkcija i svoje efekte ostvaruje preko prolaktinskih receptora koji spadaju u grupu citokinskih receptora tip 1. Svoje efekte u ćeliji ostvaruje putem janus-kinase (JAK) koja fosforiliše komponente elemente transdukcije signala i aktivatora transkripcije (STAT). STAT proteini se prenose u jedro gde deluju kao faktori transkripcije¹.

Prolaktin ima značajnu ulogu u održavanju reproduktivne funkcije. Potpuni nedostatak prolaktina i/ili PRL receptora dovodi do steriliteta i onemogućava razvoj mlečnih žlezdi. Takođe kod nekih ekperimentalnih životinja je utvrđeno odsustvo materinskog ponašanja. Hiperprolaktinemija dovodi do hipogonadizma dvostrukim efektom, perifernim efektom sprečava delovanje FSH i LH na nivou gonada, u ovarijumima blokira folikulogenezu i inhibira aromatozu što dovodi do smanjenja nivoa estrogena i izostanka ovulacije, a centralnim efektom preko povećanog dopaminskog tonusa dovodi do gubitka pulsatile sekrecije gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH), što dovodi do posledičnog smanjenja FSH i LH¹.

Prolaktin može da deluje i na osmoregulaciju dovodeći do zadržavanja Na i K. Deluje preko svojih receptora u nadbubregu i može delom uticati na funkciju nadbubrega i elektrolite u serumu. PRL utiče na metabolizam kalcijuma tako što povećava apsorpciju kalcijuma iz creva¹.

Takođe u jetri može da dovede do sinteze manjih količina insulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF1), tako da prolaktin ima mitogeno i proliferativno dejstvo na hepatocite.

Prolaktin učestvuje u kontroli spavanja, apetita, u sintezi neurotransmitera, učestvuje u seksualnom ponašanju modulacijom aktivnosti GnRH, učestvuje u kontroli materinskog ponašanja nakon porođaja¹.

Utiče na metabolizam ugljenih hidrata, tako što povećava nivo glikemije, povećava sekreciju insulina, dovodi do rasta beta ćelija pankreasa, ali ima dijabetogeno dejstvo.

Prolaktin ima snažno imunostimulatorno dejstvo, tako što na limfocite deluje anti-apoptotično ali i stimulatorno tako što stimuliše i celularni i humoralni imunitet^{8,9}.

EPIDEMIOLOGIJA

Povišeni nivoi PRL mogu se naći kod oko 10% opšte populacije. Hipersekrecija prolaktina je najčešći uzrok povišenog lučenja hormona hipofize kod oba pola. Postojanje hiperprolaktinemije javlja se kod oko 15–20% žena sa poremećajem menstrualnog krvarenja i kod 43–87% žena sa odsustvom menstruacije i pojavom galaktoreje i kod 30–40% infertilnih žena, tako da je učestalost hiperprolaktinemije kod žena 90/100.000 žena, dok kod muškaraca iznosi 20/100.000 muškaraca³.

ETIOLOGIJA

Hiperprolaktinemija se deli na fiziološku, medikamentnu i patološku hiperprolaktinemiju^{3,4}.

Bilo koji faktor koji deluje na sintezu i transport prolaktin inhibitornog PIF, uključujući i delovanje na receptore prolaktin inhibitornog faktora može dovesti do porasta nivoa PRL. Takođe do hiperprolaktinemije može dovesti i pojačana produkcija i usporena razgradnja prolaktina⁴.

Fiziološka hipersekrecija prolaktina sreće se kod trudnoće, laktacije, povrede grudnog koša, stimulacije dojki i bradavica, nakon seksualnog odnosa, tokom orgazma kod muškaraca nivo dopamina pada, tako da se javlja skok PRL, što kod muškaraca dovodi do naglo nastale pospanosti. Takođe, do skoka prolaktina dolazi nakon stresa bilo psihičkog ili fizičkog.

Lekove koji povećavaju nivo PRL možemo podeliti na lekove koji deluju na hipotalamus i blokiraju dejstvo, produkciju i sekreciju dopamina, i na lekove koji deluju direktno na hipofizu, stimulišući laktotropne ćelije, ili blokiraju D2 receptore⁴.

Antipsihotici, estrogeni, metildopa, metoklopramid, donperidon, antidepresivi, metoklopramid, rezerpin, verapamil i opijati su lekovi koji mogu da dovedu do porasta prolaktina⁴.

Patološki uzroci hiperprolaktinemije podrazumevaju oštećenje hipotalamo-hipofizne peteljke, tumore (kraniofaringeomi, meningeomi, disgerminomi, metastaze), prazno tursko sedlo (empty sella), limfocitni hipofizitis, granulomi, cista Rathkeovog špaga, radijacija, trauma, presek hipofizne peteljke (hirurgija supraselarne regije).

Hiperplazija laktotropnih ćelija, obično nastaje kao posledica smanjenja dopaminskog inhibitornog uticaja, lezija hipotalamusa ili lezija hipotalamo-hipofizne peteljke, najčešće daje laku do umerenu hiperprolaktinemiju (prolaktin do 150ng/ml)⁴.

Sistemske bolesti i stanja

Smanjenje klirensa prolaktina kod hronične bubrežne insuficijencije, PCOSy, estrogeni povišavaju nivo PRL, tako da 30% pacijentkinja sa PCOSy ima hiperprolaktinemiju, hipotiroidizam, insuficijencija jetre, epileptični napadi⁴.

Adenomi laktotropnih ćelija (prolaktinomi)

Ovi tumori čine polovinu svih sekretornih tumora hipofize. Čine 30-50% svih tumora hipofize. Godišnja incidenca iznosi 3/100.000 stanovnika. Postoje i plurihormonalni tumori, odnosno mešovite forme tumora koji sekretuju hormon rasta i prolaktin, kao i mešovite forme koje sekretuju ACTH, PRL, TSH i PRL¹.

Prolaktinomi su najčešće intraselarni i preko 90% prolaktinoma je manje od 10mm, predstavljaju najčešće sekretorne pituitarne tumore. Više od 90% mikroadenoma ne raste i ne progredira pod terapijom. Kod muškaraca se u 60% slučajeva nalaze makroadenomi. Verovatan uzrok je taj što mikroadenomi dosta dugo ostaju asimptomatski i kasno se otkrivaju. Nivo prolaktina je direktno proporcionalan veličini tumora³. Za tumore manje od 10mm uobičajen je nivo prolaktina manji od 200ng/ml, za tumore od 1-2cm uobičajen nivo prolaktina je od 200-1000 ng/ml. Tumori veći od 2cm daju nivo prolaktina veći od 1.000ng/ml. Veliki tumori sa niskim prolaktinom, obično su loše diferentovani i obično loše reaguju na terapiju. Kod velikih tumora sa niskim prolaktinom treba voditi računa o hook efektu - zasićenje esejja prolaktinom, tako da se mogu dobiti lažno niske vrednosti prolaktina. Interferencija u enzimoimunoeseju prevazilazi se dilucijom 1:100, nakon čega se dobijaju realne vrednosti nivoa prolaktina^{3,4,11}.

Na makroprolaktinemiju treba posumnjati kod asimptomatskih pacijenata sa visokim nivoom prolaktina, odsustvo odgovora na terapiju⁴.

KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije hiperprolaktinemije, mogu da budu posledica lokalne ekspanzije i kompresije makroprolaktinoma na okolne strukture, odnosno mogu da budu posledica hipersekrecije prolaktina i posledica ispada sekrecije pojedinih ili svih hormona hipofize, zbog kompresivnog efekta^{3,4}.

Kod žena se ispoljava oligoamenorejom, amenorejom, galaktorejom i infertilitetom. Vaginalna suvoća, dispareunija, gubitak libida, smanjenje koštane gustine, uglavnom su tipični pokazatelji hiperprolaktinemije. Galaktoreju postoji kod oko 30-90% žena. Najčešće je obostrana i spontana, ali se može javiti i kao unilateralna i provocirana. Pacijentkinje takođe mogu da imaju porast u telesnoj masi i umereni hirzutizam. Ako je uzrok hiperprolaktinemije tumor koji se širi van turskog sedla, mogu nastati poremećaji vida, glavobolje. Hiperprolaktinemija pre puberteta dovodi do primarne amenoreje.

Kod muškaraca hiperprolaktinemija dosta dugo ostaje asimptomatska, najpre se javlja smanjenje libida (na šta se muškarci uglavnom ne žale), kasnije se javljaju glavobolje i smetnje sa vidom kada se otkrivaju prolaktinomi, i to makroprolaktinomi.

Kao posledica smanjene produkcije testosterona javlja se impotencija i oligospermija. Galaktoreja kod muškaraca uglavnom je retka. Dugotrajna hiperprolaktinemija dovodi do razvoja efekata hipogonadizma, tako da imamo redukciju mišićne mase, smanjen rast brade, smanjenje koštane gustine³.

DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Kada se javia mlada žena sa amenorejom i visokim prolaktinom, najpre je potrebno isključiti trudnoću. Kompletna dijagnoza postavlja se merenjem nivoa uTSH, testiranjem bubrežne i hepatične funkcije, merenjem serumskog nivoa PRL uz sprovođenje radiološke dijagnostike sa MR^{3,4,11,12}.

Pacijent pre uzimanja krvi za određivanje prolaktina ne bi trebalo da ima teže fizičke aktivnosti, trebalo bi ukinuti ishranu bogatu mastima i proteinima 24h pre uzimanja krvi, pre davanja krvi izbeći stimulaciju dojki, poželjno je 8-10h gladovanja pre davanja krvi, takođe je potrebno da pacijent bude budan najmanje dva sata pre davanja krvi, krv treba uzorkovati 60 minuta po postavljanju brunile¹³.

Međutim, ima autora koji ostaju pri stanovištu da nivo PRL treba određivati u 2-3 uzorka tokom dana, s tim što jutarnji uzorak krvi ne treba uzimati pre 9h.⁴

Najveći broj grešaka prilikom određivanja PRL dešava se u preanalitičkoj fazi.

Konverzija milijedinica po litru u nanograme po mililitru i obratno, vrši se na sledeći način: $mIU/l \times 0,0472 = ng/ml$, odnosno $ng/ml \times 21,2 = mIU/l$.

Za vrednosti PRL od 20-40ng/ml, (500-900 mIU/l) savetuje se ponavljanje merenja.

Vrednosti PRL od 40-200 ng/ml, (500-4000 mIU/l) sreću se kod jatrogene hiperprolaktinemije i/ili kod ekstrapituitarne hiperprolaktinemije ili kod idiopatske hiperprolaktinemije.

Vrednosti PRL od 100-200ng/ml (2000-4000 mIU/l) sreću se uglavnom kod prolaktinoma.

Vrednosti PRL veće od 200ng/ml uglavnom se viđaju kod makroprolaktinoma.

Kod kompresije na hipofiznu peteljku (pseudoprolaktinom) vrednosti PRL obično bivaju niže od 200ng/ml, (500-4000 mIU/l).

U slučaju postojanja makroadenoma sa srednje povišenim vrednostima PRL, potrebno je uraditi razblaženje seruma i određivanje PRL. Ako vrednosti ostanu iste (srednje povišene vrednosti PRL u prisustvu makroadenoma), nije sigurno da li se radi o hiperprolaktinemiji koja je posledica preseka hipotalamo-hipofiznog stalka ili slabo sekretornom adenomu, a u cilju potvrde dijagnoze preseka stalka potrebno je propisati terapiju dopaminskim agonistom. Kod preseka stalka izostaje odgovor na terapiju¹¹.

Vrednosti PRL od 20-200ng/ml u prisutvu makrolezije, zahtevaju retestiranje uzoraka razblaženjem 1:100, kako bi se izbeglo zasićenje eseja i dobijanje lažno niskih vrednosti.

Kod asimptomatskih pacijenata sa visokim nivoom PRL savetuje se određivanje makroprolaktina. Neki autori savetuju skrining na makroprolaktin kod svih pacijenata. Precipitacija makroprolaktina se vrši perkutnom endoskopskom gastrostomom (PEG-om). PEG precipitira makroprolaktin, tako da se izdvaja samo monomerni oblik prolaktina⁴.

Kada nije otkriven razlog hiperprolaktinemije, uključujući i vizuelizacionu dijagnostiku, postavlja se dijagnoza idiopatske hiperprolaktinemije.

Kod asimptomatskih pacijenata koji su na terapiji lekovima koji mogu uticati na nivo prolaktina, ne savetuje se određivanje prolaktina što važi i za vizuelizacionu dijagnostiku. Vizuelizaciona dijagnostika savetuje se kod šestostrukog povećanja vrednosti prolaktina.

Retestiranje prolaktina se vrši tek nakon 2-5 dana po ukidanju leka koji može da utiče na nivo prolaktina⁴. Vrednosti PRL mogu da se normalizuju nakon nekoliko dana do nekoliko nedelja po ukidanju psihotropnog leka koji može dovesti do hiperprolaktinemije¹¹. Ne savetuje se istovremena primena agonista dopamina sa psihotropnim lekovima⁴.

U slučaju da psihotropni lekovi ne mogu biti ukinuti, savetuje se NMR kako bi se isključilo postojanje prolaktinoma i potvrdila medikamentima indukovana hiperprolaktinemija¹³.

Dinamski testovi su uglavnom napušteni i ne savetuje se njihovo izvođenje⁴.

Što se tiče radiološke dijagnostike, savetuje se radiološka dijagnostika za bilo koji nivo hiperprolaktinemije, metoda izbora jeste NMR sa primenom gadolinijumskog kontrasta, jer omogućava uvid u odnose sa optičkom hijazmom i kavernozijskim sinusima. Ako je nalaz NMR-a normalan, govorimo o idiopatskoj hiperprolaktinemiji. CT sa intravenskim kontrastom se može koristiti u slučaju da nam je NMR nedostupan ili da postoje kontraindikacije za korišćenjem istog.

Rentgensko i izotopsko snimanje se ne preporučuju^{4,13}.

TERAPIJA

Prva linija lečenja jeste medikamentno lečenje. U terapiji se koriste agonisti dopamina: bromocriptin, quinagolide, cabergolin¹².

Od početka oralne terapije, u prvih nekoliko sati dolazi do smanjenja nivoa PRL, nakon nekoliko meseci dolazi do normalizacije nivoa PRL. Samo unutar nekoliko dana može doći do smanjenja volumena tumora, može doći do oporavka vida i smanjenja kompresivnih smetnji, kao i do oporavka funkcije hipofize koja je bila posledica kompresivnih efekata, 90% makroadenoma ima pozitivan odgovor na terapiju. Nakon 6-12 meseci terapije, većina tumora smanjuje volumen za više od polovine početnog volumena^{3,4,12}.

Ako se radi o idiopatskoj hiperprolaktinemiji, ne preporučuje se terapija hiperprolaktinemije, ista se leči samo u slučaju postojanja kliničkih manifestacija, oligomenoreje, steriliteta, galaktoreje¹³.

Ne preporučuje se terapija u asimptomatskih pacijenata i medikamentima izazvanoj hiperprolaktinemiji¹³.

Kod simptomatskih pacijenata, prvi korak u ovom slučaju bi trebalo da bude ukidanje leka koji je doveo do hiperprolaktinemije. Ako to nije moguće, savetuje se zamena drugim lekom koji ima slabije hiperprolaktinemi-

jsko dejstvo. Ako ni ova opcija nije moguća, savetuje se, uz konsultaciju sa psihijatrom i primena dopaminskog agoniste, kao najnepoželjnije rešenje. Kod pacijenata sa hipogonadizmom i gubitkom koštane mase, savetuje se primena testosterona odnosno estrogena¹³.

Neki autori smatraju da kod asimptomatskih pacijenata sa mikroadenomima, ne bi trebalo dati terapiju, što se u ovom slučaju savetuje intenzivno praćenje pacijenta¹³.

Bromokriptin tablete od 2,5mg se uzimaju tako što se počinje sa pola tablete uveče, a zatim se lagano povećava doza do 15mg/24h podeljeno u 3 doze, (maksimalna dnevna doza 30mg). Doza se povećava na 2-4 dana. Quinagolide se (25,50,75mg), koristi jednom dnevno i to tako što se počinje se sa dozom od 25mg tri dana, potom 50mg tri dana i dalje doza od 75mg. Cabergolin (0,25mg) daje se dva puta nedeljno u dozi od 0,25mg. Doza se povećava na 4 nedelje do doze od 1mg dva puta nedeljno.

Nakon započinjanja terapije, savetuje se merenje PRL jednom mesечно u prva tri meseca, nakon toga na tri meseca, zatim na šest meseci.

NMR se savetuje nakon godinu dana, u slučaju postojanja makroadenoma sa kompresijom na optičku hijazmu savetuje se NMR na tri meseca. Takođe se savetuje oftalmološko ispitivanje uključujući i širinu vidnog polja. Kod pacijenata sa hiperprolaktinijom se preporučuje i određivanje koštane gustine¹².

Postoje preporuke da se minimalna doza održavanja dopaminskog agoniste smanji i postepeno ukine nakon 3-4 godine terapije, i to u slučaju stabilnog i normalnog nivoa PRL na minimalnim dozama održavanja, odnosno u slučaju da se tumor ne vizuelizuje na NMR-u, odnosno da mu je zapremina za minimalno 50% manja od početne¹².

Po ukidanju terapije, vrednost PRL treba određivati u prva tri meseca jednom mesečno, a zatim na tri pa na svakih šest meseci. U slučaju skoka vrednosti PRL potrebno je odraditi NMR¹².

Kod simptomatskih pacijenata kojih se ne normalizuje nivo PRL pod terapijom i kod kojih ne dolazi do redukcije tumorske mase na standardnim dozama dopaminskih agonista, savetuje se primena maksimalne tolerabilne doze dopaminskog agoniste, odnosno zamena bromokriptina kabergolinom. U ovom slučaju se savetuje ehokardiografska kontrola eventualnih valvularnih poremećaja¹³.

Rezistencija prolaktinoma na terapiju dopaminskim agonistima uglavnom je parcijalna i smatra se da je posledica nedovoljnog broja D2 receptora na tumorskim ćelijama, ili je posledica defekta u postreceptorskom

signalnom putu¹³. Dopaminski agonisti deluju na prolaktinome preko D2 receptora. Transdukcija signala ostvaruje inhibiciju transkripcije prolaktina preko guanin nukleotid vezujućih proteini (G proteina), fosfokinaze C, kalcijumskih kanala i transkripcionog faktora Pit1. Istovremeno preko D2 receptora odvija se i proces inhibicije proliferacije laktotropnih ćelija. Oko 20- 30% bolesnika ima delimičnu rezistenciju na dopaminsku terapiju. Ovi prolaktinomi imaju normalne D2 receptore. Ukoliko postoji rezistencija, moguć je poremećaj na nivou smanjene ekspresije Gi ili Pit gena. Ovi tumori ekspimiraju i ektopične somatostatinske receptore tip 5 (SSTR5), a ne moraju ekspimirati eutopične receptore¹.

Ako se tokom medikamentne terapije javi intolerancija, rezistencija, ozbiljna neželjena dejstva lekova, kao i lokalna invazija i kompresija tumora na lokalne strukture, naročito optičku hijazmu, onda se pristupa neurohiruškom lečenju. Neurohirurška intervencija najčešće podrazumeva transsfenoidalni pristup hipofizi.

Zračna terapija rezervisana je za rezistentne pacijente ili pacijente sa kontraindikacijama za hirušku terapiju. Sem konvencionalnog zračenja mogu se primenjivati i fokusirani gama zraci - gama nož (gamma knife). Radioterapija je rezervisana za rezistentne maligne prolaktinome¹³.

Žene koje su na terapiji bromokriptinom treba da saznaju da li su gravidne. Za vreme trudnoće ne treba određivati koncentraciju PRL. Ako tokom trudnoće dođe do simptomatskog rasta tumora savetuje se nastavak terapije bromokriptinom^{3,13}.

Kod pacijentkinja sa makroprolaktinomima koji ne pokazuje adekvatno smanjenje mase tumora na terapiji, i gde pacijentkinje slabije tolerišu terapiju, pre trudnoće se savetuje hiruško lečenje prolaktinoma¹³.

ZAKLJUČAK

Hiperprolaktinemija je čest uzrok amenoreje, galaktoreje, infertiliteta, erektilne disfunkcije i o njoj treba misliti u predhodno navedenim poremećajima. Kod hiperprolaktinemija u mladih žena u reproduktivnom periodu, najpre treba isključiti trudnoću. Hiperprolaktinemija se može javiti i kod psihijatarskih pacijenata koji koriste lekove koji mogu podići nivo prolaktina, ali se rutinsko određivanje nivoa proteina ne preporučuje kod pacijenata koji ne pokazuju nikakve simptome i znake hiperprolaktinemije. Prva linija lečenja hiperprolaktinemije je farmakološka terapija dopaminskim agonistima, tako da prolaktinome, odnosno tumore hipofize prvenstveno leči endokrinolog, a ukoliko se lečenje pokaže neuspešnim, onda se pristupa neurohiruškom lečenju.

LITERATURA

1. Popović V. Prolaktin i prolaktinomi. Kompendijum iz endokrinologije. Beograd: Medicinski fakultet, 2003.
2. Popović V. Bolesti hipofize. U: Manojlović M, ur. Interna medicina. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2003: 1157-63.
3. Mladenović V, Petrović J, Bubanja D, et al. Hiperprolaktinemija: dijagnoza i principi lečenja. Med Čas 2013; 47: 130-6.
4. Lopez MÁC, Rodriguez JLR, Garcia MR. Physiological and pathological hyperprolactinemia: can we minimize errors in the clinical practice? In: Nagy GM, Toth BE, eds. Prolactin. Rijeka, InTech, 2013: 213-30.
5. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. Endocr Rev 1998; 19: 225-68.
6. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. Endocr Rev 1996; 17: 639-69.
7. Heaney A, Melmed S. Pituitary tumour transforming gene: a novel factor in pituitary tumour formation in pituitary tumours. J Clin Endocrinol Metab 1999; 13: 367-80.
8. Orbach H, Zandman-Goddard G, Boaz M, et al. Prolactin and autoimmunity: hyperprolactinemia correlates with serositis and anemia in SLE patients. Clin Rev Allergy Immunol 2012; 42: 189-98.
9. Legorreta-Haquet M.V, Flores-Fernández R, Blanco-Favela F, et al. Prolactin levels correlate with abnormal B cell maturation in MRL and MRL/lpr mouse models of Systemic Lupus Erythematosus-Like disease. Clin Develop Immunol 2013; 2013: 287469. doi: 10.1155/2013/287469.
10. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 43-51.
11. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. J Clin Neurosci 2015; 22: 1562-7.
12. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. J Clin Neurosci 2015; 22: 1568-74.
13. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 273-88.