

Hyperprolaktinæmi i gynækologisk regi

Forfattere:

Arbejdsgruppe:

Fra DSOG:

- Ditte Trolle (tovholder), ditte.trolle@dadlnet.dk
- Elisabeth Carlsen
- Anette Tønnes Pedersen
- Sven Skouby

Fra Dansk Endokrinologisk Selskab

- Claus Hagen

Korrespondance:

- Ditte Trolle (tovholder), ditte.trolle@dadlnet.dk

Status

Diskuteret på Hindsgavl dato: 15092007

Korrigeret udkast dato: 28062007

Indledning:

Problemstilling

En af de hyppigste endokrinologiske forstyrrelser er hyperprolaktinæmi (h-PRL), som hos kvinder oftest manifesterer sig med galaktoré, irregulære menstruationscykli og ledsagende fertilitetsproblemer. Den nøjagtige prævalens af h-PRL er ikke kendt, men angives ved screening af en uselekteret population af voksne kvinder til 1,2 % (Miyai 1986), og 9-17 % blandt kvinder med fertilitetsproblemer (Biller 1999). Anledningen til, at kvinden søger læge, vil ofte være et gynækologisk symptom. Gynækologer bør derfor kende til diagnostik og behandling af h-PRL. Formålet med disse guidelines er desuden at præcisere gynækologens rolle i forhold til den endokrinologiske speciallæge. Særlige medicinsk endokrinologiske forhold og neurokirurgiske behandlingsmetoder er ikke omtalt, men h-PRL er et typisk eksempel på en medicinsk tilstand, der nødvendiggør et tværdisciplinært samarbejde for at optimere udredning og behandling. Som supplement henvises til kliniske guidelines om diagnostik ved ovulationsforstyrrelser udarbejdet af Dansk Fertilitets Selskab (DFS).

Resumé af evidens og kliniske rekommandationer

Resumé af evidens

H-PRL er oftest fysiologisk betinget. S-PRL stiger i forbindelse med graviditet og amning, men også 2-3 gange i forbindelse med søvn. En lignende stigning kan ses i forbindelse med fysisk og psykisk stress.	III
Serum-PRL øges 1-5 gange ved indgift af medikamenter som hæmmer dopaminaktiviteten på hypofysen.	Ia
Hos asymptomatiske patienter med h-PRL foreligger der ofte makroprolaktinæmi, hvor serum hovedsagelig indeholder den højmolekylære vægtform (big big PRL) med lav biologisk aktivitet.	III
Længerevarende hypogonadisme pga. h-PRL kan øge risikoen for osteoporose og fraktur.	III
Der er fundet en signifikant association mellem prolaktinniveau og brystcancerrisiko hos post-menopausale kvinder.	IIb
Både bromocriptin og cabergolin hæmmer prolaktinsekretionen og reducerer prolaktinomets størrelse. Cabergolin er mere effektivt end bromocriptin.	Ib
Signifikant flere patienter har bivirkninger af bromocriptin (78 %) end af cabergolin (68 %).	Ib
Menstruation opnåedes indenfor de første 8 ugers behandling hos hhv. 83 % og 91 % af kvinder behandlet med bromocriptin og cabergolin.	Ib
Nogle mikroadenomer vokser med tiden (reference, evidens). Hos andre patienter kan behandlingen seponeres uden at der kommer recidiv, når prolaktinniveauet er normaliseret og prolaktinomet svundet.	IIIb
Under graviditet får mindre end 2 % af kvinder med et mikroadenom og omkring 25 % af gravide med makroadenom symptomer der tyder på at adenomet vokser.	IV
Efter operation normaliseres prolaktinniveauet hos 74 % af ptt. med mikroadenom og 34 % med makroadenom.	III

Kliniske rekommandationer

Serum-PRL bør altid bestemmes 2 gange og bør tidligst måles 2-3 timer efter opvågning og mindst ½ time efter gynækologisk undersøgelse. Hvis prøven findes let forhøjet (20-40 µg/l ~ 420-840 mIU/l), bør undersøgelsen gentages for at udelukke fysiologisk forhøjelse som følge af søvn eller stress. Man bør være opmærksom på muligheden for big big prolaktinæmi.	C
Farmakologiske årsager til h-PRL bør altid overvejes.	A
Førstevalgsbehandling ved symptomgivende h-PRL er dopaminagonister uanset om der ved MR-skanning påvises et mikroadenom eller et makroadenom. Cabergolin er at foretrække frem for bromocriptin.	A
Ved normalisering af s-PRL i mindst et år og tumorsvind kan man forsøge at seponere den medicinske behandling, dog med fortsat kontrol for evt. recidiv.	B
Medicinsk behandling seponeres ved indtrådt graviditet, med mindre der foreligger et makroadenom.	D
Operation er kun indiceret ved behandlingssvigt eller svære bivirkninger af medicinsk behandling.	C

Litteratur søgning afsluttet: 2006

Forekomst og årsager

Fysiologiske

- Søvn
- Fysisk eller psykisk stress
- Graviditet (s-PRL stiger med en faktor 10 fra 1. trimester til fødselstidspunktet).
- Amning (s-PRL stiger til 4-8 gange basalniveaue)

Farmakologiske:

Hypofysens afgift af prolaktin reguleres overvejende af dopamin fra hypothalamus, som hæmmer sekretionen. Derfor stiger s-PRL ved indgift af alle medikamenter som hæmmer dopaminaktiviteten på hypofysen. Men også andre medikamenter stimulerer PRL afgiften.

Terapeutisk gruppe	Medicin	PRL-ændring
Antipsykotika (dopaminreceptor blokkere)	clorpromazin, perphenazin, haloperidol, flupentixol, clozapin, olanzopin, risperidon, etc.	+++
Antidepressiva (dopaminreceptor blokkere)	amitriptylin, imipramin, clomipramin, doxepin, etc.	+++
Antidepressiva (serotonin re- uptake hæmmere)	citalopram, fluoxetin, paroxetin, etc.	+
Smertestillende	opioider	+
Sekretionshæmmere (H2- antagonister)	cimetidin, ranitidine, etc.	+
Antihypertensiva	α -methyldopa	+++
Calcium-antagonisten	verapamil	+
Hormoner	østrogener	+
Peristaltikfremmende midler	domperidon, metoclopramid	+++

+ op til cirka 2 gange øvre normalgrænse

++ op til cirka 3 gange øvre normalgrænse

+++ op til cirka 4 gange øvre normalgrænse

- **Patologiske:** Prolaktinom

- Mikroadenomer, < 1 cm i diameter ved MR-skanning, udgør 60-70 % af PRL-tumorer, debutalder er oftest 21-30 år, og kvinde:mand ratio er 20:1.

- Makroadenomer, \geq 1 cm i diameter ved MR-skanning, debuterer oftest i alderen 41-55 år, lige hyppige hos kvinder og mænd.

Der er påvist en signifikant positiv korrelation mellem s-PRL og tumorstørrelse. Næsten alle patienter med s-PRL > 200 μ g/L har prolaktinom.

40-50 % af hypofyseadenomer er prolaktinomer. Hos 20-30 % af patienter med klinisk non-secernerende hypofyseadenomer ses forhøjet s-PRL, ofte op til 5 gange. Dette skyldes manglende dopaminhæmning som følge af tumortryk på hypofysestilken. Læsion af hypothalamus eller stilken ses også ved kranietraumer, granulomatøse sygdomme, hypothalamiske tumorer samt andre ekspansive processer i hypofyse-hypothalamus regionen. Nogle kan på MR-skanning være vanskelige at skelne fra hypofyseadenom.

Kraniel bestråling med beskadigelse af hypothalamus kan også medføre h-PRL.

Andre årsager:

- Hypothyreose (ca. 30 % får let h-PRL pga. TRH stimulation)
- PCOS (op til 40 %, muligvis pga. acyklisk østrogenstimulation)
- Neurogen stimulation af brystpapillen/thoraxvæggen
- Nyreinsufficiens
- Levercirrhose
- Falsk forhøjet s-PRL (assayafhængig, ses hos 10-20 % af patienter som undersøges for h-PRL, skyldes PRL-IgG autoantistoffer som interfererer med bestemmelsen).
- Falsk for lave PRL-værdier ses ved meget høje koncentrationer af s-PRL (ofte makroadenomer). Det kaldes "hook effect" og skyldes at antistofferne i de immunoradiometriske bestemmelser mættes. Det bør aftales med det lokale laboratorium at sera fra patienter med MRI verificeret hypofysetumor fortyndes.

Symptomer

De hyppigste symptomer hos kvinder i fertil alder skyldes den ledsagende hypogonadisme og den hypersekretoriske aktivitet i mammae. H-PRL ses således hos 15 – 20 % af kvinder med sekundær amenoré eller oligomenoré, 30 % med galaktoré eller infertilitetsanamnese og 75 % med både amenoré og galaktoré (Ciccarelli 2005).

Tilstanden kan debutere som post partum amenoré (Nawroth 2005).

Op til 20 % af kvinder med h-PRL har ledsagende hirsutisme og forhøjet androgenværdi (Skouby 2004).

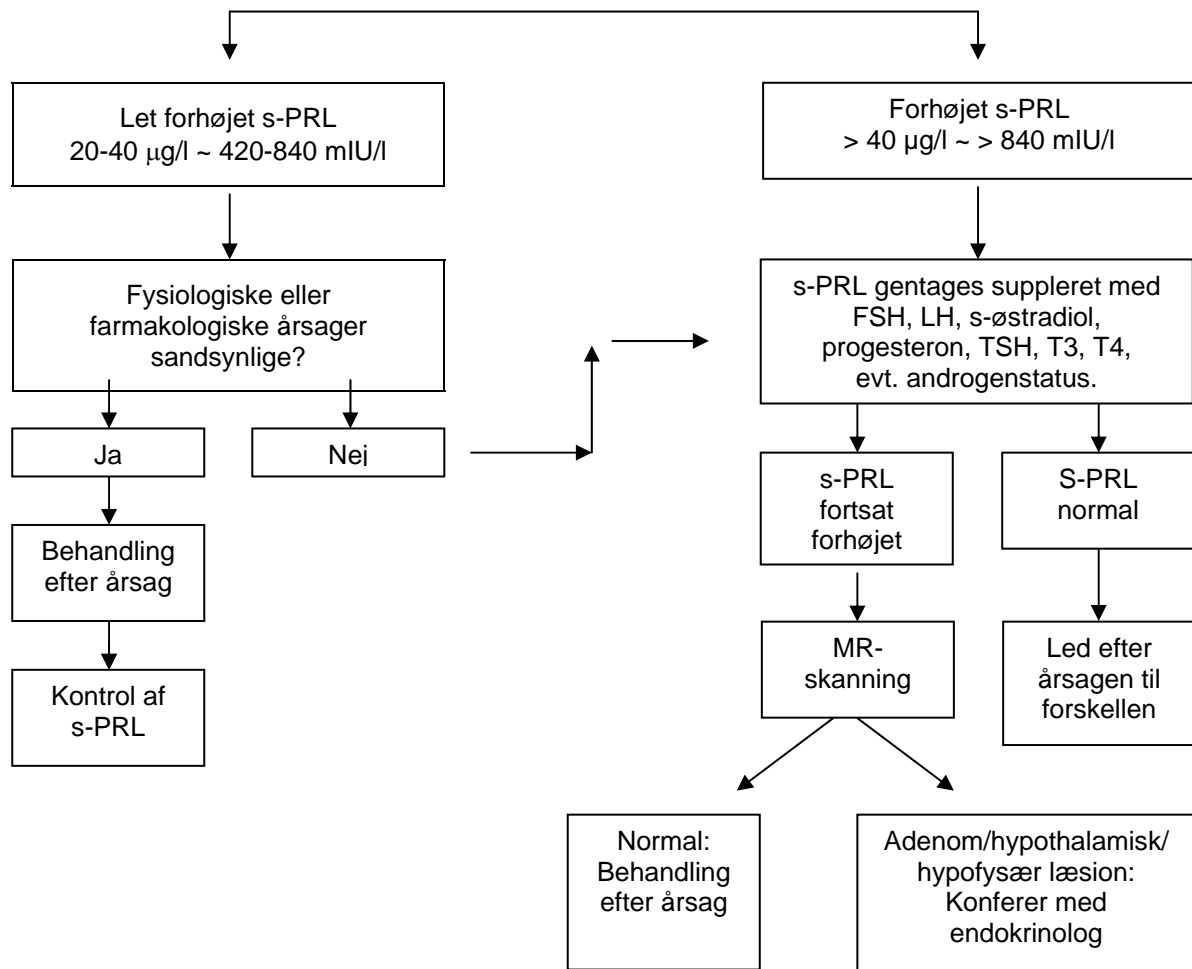
Makroadenom kan debutere med hovedpine og/eller synsforstyrrelser, oftest synsfeltsindskrænkning og læsevanskelighed (Christensen 2004). Hypofyseinsufficiens udover nedsat gonadefunktion ses også.

Længerevarende hypogonadisme pga. h-PRL øger risikoen for osteoporose og fraktur (Vartej 2001, Vestergaard 2002).

Der er fundet signifikant højere forekomst af brystcancer hos kvinder med h-PRL (Tworoger 2006).

Hos asymptomatiske patienter med h-PRL foreligger der ofte forhøjet niveau af den højmolekylære vægtform big big PRL, der har lav biologisk aktivitet og ikke deltager i den normale feed-back mekanisme (Guitelman 2002). Identifikation af big big PRL er klinisk vigtig for at undgå unødvendige undersøgelser og unødvendig behandling.

Ved symptomer på forhøjet s-prolaktin



Måling af s-prolaktin:

- For at undgå fysiologisk forhøjede værdier som følge af søvn eller stress tages prøven tidligst 3 timer efter opvågning og mindst ½ time efter gynækologisk undersøgelse.
- Måleenheder og referenceværdier kan variere mellem laboratorier.
- Vær opmærksom på muligheden for måling af big big PRL ved forhøjede værdier. Dette må oplyses fra det anvendte laboratorium.
- Vær opmærksom på hook-effekten hos symptomatiske patienter med normalt s-PRL.
- MR- skanning bør altid foretages med kontrast for at identificere evt. mikroadenomer

Behandling og kontrol

Behandling og kontrol af hyperprolaktinæmi afhænger af den tilgrundliggende årsag. Hvis der påvises et makroadenom tilrådes henvisning til medicinsk endokrinolog til videre behandling og kontrol. Kvinder med mikroadenom kan behandles i gynækologisk regi i samarbejde med medicinsk endokrinolog. Sekundær hyperprolaktinæmi som følge af anden sygdom (evt. farmakologisk betinget) henvises til relevant speciale.

Formålet med behandling af h-PRL er dels at reducere størrelsen af et prolaktinom og/eller normalisere prolaktinniveauet, dels at ophæve følgevirkninger som galaktorre, anovulation og hypoøstrogenæmi.

Symptomgivende h-PRL behandles med dopaminagonister. Både bromocriptin og cabergolin hæmmer prolaktinsekretionen og reducerer prolaktinoms størrelse (Schlechte 2003). En randomiseret multicenterundersøgelse af 459 kvinder med amenore og h-PRL fandt at cabergolin var mere effektivt end bromocriptin til at normalisere prolaktinniveauet (83 vs. 59 %) og inducere normal menstruationscyklus eller graviditet (72 % vs. 52%).

Både bromocriptin og cabergolin kan anvendes ved graviditetsønske. Hos patienter uden adenom eller med et mikroadenom tilrådes det at seponere behandlingen, så snart graviditet er bekræftet (Davis 2004).

Operation kan være indiceret hos patienter med mikroadenom, som er resistente/har svære bivirkninger til medicinsk behandling og patienter med makroadenomer og tryksymptomer som ikke reagerer adækvat på medicinsk behandling. (Schlechte 2003, Davis 2004, Verhelst 2003).

Hvis der er vedvarende hypoøstrogenisme på trods af velbehandlet hyperprolaktinæmi, må årsagen klarlægges før evt. behandling med østrogensubstitution eller p-piller.

Når de gynækologiske symptomer er normaliseret, tilrådes at den videre behandling og kontrol af prolaktinom foregår hos medicinsk endokrinolog.

Behandling af asymptomatisk h-PRL er uafklaret.

Graviditet

Da h-PRL bevirker anovulation er kvinder med h-PRL sædvanligvis subfertile. Fertiliteten kan genetableres ved medicinsk behandling med dopaminagonist. Seponering af den medicinske behandling tilrådes så snart graviditeten er indtrådt, med mindre der er tale om et makroadenom. Der er ikke beskrevet øget abortrisiko eller andre specifikke graviditetsproblemer i forbindelse med h-PRL. Gravide med makroadenom følges af speciallæge i endokrinologi. Gravide med mikroadenom kan følges af obstetriker. Hvis den gravide udvikler symptomer i form af hovedpine eller synsforstyrrelser bør hun henvises til endokrinolog. Efter afsluttet amning kan behandlingen genoptages.

Referencer

Biller BM, Luciano A, Crosigniani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999 Dec; 44; (12 Suppl):1075-84

Christensen NJ, Kristensen LØ. Hypothalamus og hypofysens sygdomme. In: *Medicinsk Kompendium 16*. Udg. Nyt Nordisk forlag Arnold Busk AS, 2004, Kap. 52.

Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8 (1):3-6

Colao A, DiSarno A, Cappabianca P, DiSomma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2023-33.

Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet*. 1998 Oct 31;352 (9138):1455-61.

Davis JR. Prolactin and reproductive medicine. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004 Aug;16(4):331-7

Foss MC, Paula FJ, Paccola GM, Piccinato CE. Peripheral glucose metabolism in human hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 Dec;43(6):721-6.

Guitelman M, Colombani-Vidal ME, Zylbersztein CC, Fiszlejder L, Zeller M, Levalle O et al. Hyperprolactinemia in asymptomatic patients is related to high molecular weight posttranslational variants or glycosylated forms. *Pituitary* 2002;5(4):255-60

Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population--mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986 Nov;25(5):549-54.

Molitch ME. Pituitary diseases in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998 Dec;22(6):457-70.

Molitch ME. Disorders of prolaktin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1 Sep 2001; 30(3): 585-610.

Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 13,2003;S38-S44

Nawroth F. Hyperprolactinaemia and the regular menstrual cycle in asymptomatic women: should it be treated during therapy for infertility? *Reprod Biomed Online*. 2005 Nov;11(5):581-8.

Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2035-41.

Skouby SO, Nybo Andersen A. Gynækologisk Endokrinologi. In: *Medicinsk Kompendium 16*. Udg. Nyt Nordisk forlag Arnold Busk AS, 2004, Kap. 56.

Tworoger SS, Sluss P, Hankinson SE. Association between plasma prolactin concentrations and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Res* 2006; 66(4): 2476-82.

Vartej P, Poiana C, Vartej I. Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture risk in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15(1):43-7.

Vestergaard P, Jorgensen JO, Hagen C, Hoek HC, Laurberg P, Rejnmark L et al. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Feb;56(2):159-67.

Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Management. *Treat Endocrinol* 2003;2(1):23-32.

Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):904-9.