

Prolactinoma: Diagnosis, Treatment, and Follow-up (A Review Article)

Zahra Kashi,
Adele Bahar

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 22, 2011 ; Accepted October 30, 2011)

Abstract

Hyperprolactinemia occurs along with many physiological and non-physiological factors. The most important non-physiological pathologic cause of this disorder is prolactin-secreting tumor or prolactinoma. It is one of the common causes of hypogonadism and infertility in women and a common pituitary tumor in men leading to visual impairment and impotency. Dopamine agonists are effective for prolactinoma management in majority of patients even in pituitary macroadenoma cases and just few patients may require surgery. Since misdiagnosis of prolactinoma can cause mistreatment with costly drugs, precise evaluation, accurate diagnosis, understanding indications of treatment, duration of treatment and follow up are of high importance.

Key words: Prolactinoma, dopamine agonists, macroprolactin

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(86): 321-330 (Persian).

پرولاکتینوما: تشخیص، درمان و پیگیری (یک بررسی مروری)

زهرا کاشی

عادلہ بہار

چکیده

عوامل فیزیولوژیک و غیر فیزیولوژیک مختلفی با افزایش سطح پرولاکتین سرم همراه هستند. مهمترین علت غیر فیزیولوژیک این اختلال، تومور ترشح کننده پرولاکتین یا پرولاکتینوماست. پرولاکتینوما یکی از علل شایع اختلال عملکرد تخمدان و نازایی در خانم‌ها و یکی از تومورهای شایع هیپوفیز در مردان است که می‌تواند با ناتوانی جنسی و اختلال بینایی تظاهر کند. درمان پرولاکتینوما با آگونیست‌های دوپامین حتی در مواردی که ماکروآدنوم همراه است، در اکثریت موارد می‌تواند بیماری و عوارض آن را کنترل کند و تنها درصد کمی از بیماران نیاز به جراحی پیدا می‌کنند. از طرفی تشخیص نادرست پرولاکتینوما سبب درمان‌های نابجا با داروهای پرهزینه می‌گردد. لذا ارزیابی دقیق و تشخیص درست بیماری و شناخت مواردی که نیاز به درمان دارند، مدت درمان و نحوه پیگیری از اهمیت بالایی برخوردار است.

واژه‌های کلیدی: پرولاکتینوما، آگونیست‌های دوپامین، ماکروپرولاکتین

مقدمه

گزارش شده است (۵).
عمل اصلی پرولاکتین تحریک شیردهی پس از زایمان است. افزایش ترشح پرولاکتین می‌تواند ناشی از عوامل فیزیولوژیک، اثرات داروها و عوامل پاتولوژیک باشد. عوامل فیزیولوژیک شامل بارداری، مقاربت، ورزش، غذا خوردن، استرس فیزیکی و روحی و تحریک پستان می‌باشد. داروهایی که رسپتورهای دوپامین بر روی سلول‌های لاکتوتروف را تحریک می‌کنند (مثل متوکلوپرامید و فنوتیازین‌ها بویژه رسپریدون) و آن‌هایی که ترشح دوپامین را از هیپوتالاموس مهار می‌کنند (Monoamine oxidase inhibitors, Tricyclic antidepressants, Serotonin re-uptake inhibitors) موجب افزایش پرولاکتین می‌شوند. معمولاً میزان افزایش پرولاکتین ناشی از این داروها، شدید نیست و میزان

پرولاکتین از سلول‌های لاکتوتروف هیپوفیز قدامی به صورت ضربانی ترشح می‌شود و بیشترین میزان آن در زمان خواب و کمترین میزان ترشح ساعت ۱۰ تا ۱۲ صبح است. برخلاف دیگر هورمون‌های هیپوفیزی، اثر کنترلی هیپوتالاموس بر هیپوفیز در ترشح و آزاد شدن پرولاکتین به صورت مهارتی است که از طریق دوپامین اعمال می‌شود (۱). سطح سرمی طبیعی پرولاکتین در مردان و زنان به ترتیب ۲۰ و ۲۵ میکروگرم در لیتر است (۲). پرولاکتین منحصراً از هیپوفیز ترشح نمی‌شود بلکه در سلول‌های ایمنی نیز ساخته می‌شود (۳) و رسپتور آن بر روی لنفوسیت‌ها، منوسیت‌ها، سلول‌های کشته شده طبیعی نیز وجود دارد و منجر به تکثیر سلول‌های T و B می‌شود (۴). همچنین افزایش پرولاکتین در حد ماکروپرولاکتینوما در سارکوم‌های استرومال اندومتر

E-mail: doctor_bahar2000@yahoo.com

مؤلف مسئول: عادلہ بہار - ساری: خیابان رازی، بیمارستان امام خمینی (ره)، بخش داخلی

گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۰/۴/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۶/۱۹ تاریخ تصویب: ۹۰/۸/۸

افزایش پرولاکتین کمتر از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر است (۶).
افزایش ترشح پرولاکتین می تواند ناشی از ضایعات جدار قفسه سینه و طناب نخاعی و اختلالات سیستمیک از جمله نارسایی کلیوی، سیروز کبدی و تخمدان های پلی کیستیک باشد (۸،۷). کم کاری اولیه تیروئید حتی نوع ساب کلینیکی آن با افزایش پرولاکتین همراه است که علت آن افزایش ترشح TRH و تحریک ترشح پرولاکتین است (۹). در این افراد ممکن است آدنوم در هیپوفیز نیز دیده شود که درمان هیپوتیروئیدی می تواند موجب طبیعی شدن سطح پرولاکتین و از بین رفتن آدنوم شود و معمولاً نیاز به درمان دیگری نیست. تحت فشار قرار گرفتن ساقه هیپوفیز ناشی از منژیوما، کرانیوفارنژیوما و ماکروآدنوم های غیر عملکردی هیپوفیز و ضربات شدید به سر می تواند موجب افزایش پرولاکتین شوند. مهمترین علت پاتولوژیک افزایش پرولاکتین، آدنوم هیپوفیزی مترشحه پرولاکتین یا پرولاکتینوما است که در این مقاله مورد بحث قرار می گیرد.

اپیدمیولوژی

پرولاکتینوما به عنوان شایع ترین آدنوم هیپوفیز حدود ۴۰ درصد موارد تومورهای هیپوفیز را شامل می شود. شیوع آن ۶ تا ۱۰۰ در ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۱۱،۱۰). در زنان قبل از یائسگی شایع تر از مردان است که علت آن مراجعه سریع تر به علت وجود علائمی مانند لیگوموره، آمنوره و نازایی در این دوره است. در مردان معمولاً تا زمانی که توده بزرگ نباشد و علائم فشاری ایجاد نکند بدون علامت می ماند. فاکتور خطر مشخصی جهت پرولاکتینوما اسپورادیک شناخته نشده است.

علائم بالینی

علائم بالینی پرولاکتینوما ناشی از پرولاکتین بالا و یا اثر فشاری تومور است. پرولاکتین بالا با اثر مهاری بر روی ترشح هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH)

سبب هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک می شود. به همین دلیل شایع ترین علامت پرولاکتین بالا در خانم ها قبل از یائسگی آمنوره و گالاکتوره است. آمنوره اغلب بدنبال قطع قرص های ضد بارداری یا بعد از بارداری تشخیص داده می شود. علائم در مردان شامل کاهش میل جنسی، عدم توانایی جنسی و کاهش موهای صورت است. ژنیکوماستی و گالاکتوره در مردان شایع نیست ولی به علت اثر فشاری تومور سردرد و اختلالات بینایی در مردان شایع تر است. در بعضی از افراد پرولاکتین بالا بدون علامت است و به طور اتفاقی کشف می شود (۱۲).

آدنوم های هیپوفیزی ترشح کننده پرولاکتین بر اساس سایز تومور به سه دسته میکروپرولاکتینوما ($<10\text{mm}$)، ماکروپرولاکتینوما ($\geq 10\text{mm}$) و پرولاکتینوما ی غول آسا ($>40\text{mm}$) تقسیم می شوند.

در بیماران با میکروآدنوما یا میکروپرولاکتینوما، بجز کاهش سطح گنادوتروپین ها، کمبود دیگر هورمون های هیپوفیزی دیده نمی شود (۱۴،۱۳)، در صورتی که در بیماران با ماکروپرولاکتینوما در ۴۵ درصد موارد هیپوتیروئیدیسم وجود دارد (۱۶،۱۵).

اختلال میدان بینایی در ۳۵ درصد بیماران با ماکروپرولاکتینوما دیده می شود. گسترش آدنوم به خارج زین ترکی موجب فشار بروی کیاسمای اپتیک و به طور کلاسیک همی آنوپسی بای تمپورال می گردد (۱۸،۱۷). هیپوتیروئیدیسم و نقص میدان بینایی در مردان کمی شایع تر از زنان است. بیماران با پرولاکتینوما در خطر کاهش دانسیته استخوان و پوکی استخوان هستند که ناشی از هیپوگنادیسم در این بیماران می باشد. با توجه به این که پرولاکتینوما در افراد جوان شایع تر است لذا ممکن است حداکثر توده استخوانی (Peak bone mass) در این افراد تحت تاثیر قرار گیرد. در یک مطالعه ۲۲ درصد از خانم های مبتلا به پرولاکتینوما کاهش دانسیته استخوان داشتند (۱۹) میزان استئوپروز در مردان مبتلا ۱۵ درصد گزارش شده است (۲۰). این اختلالات با کاهش سطح پرولاکتین و طبیعی شدن

گنادوتروپین‌ها به وضعیت نرمال بر می‌گردد.

تشخیص

در صورت مشاهده پروولاکتین بالا لازم است آزمایش با شرایط مناسب تکرار گردد. پروولاکتین باید در حالت ناشتا و ۳ تا ۴ ساعت پس از بیدار شدن از خواب شبانه اندازه‌گیری شود. لازم است فرد شب قبل از آزمایش مقاربت نداشته باشد. از آزمایشات ضروری دیگر در این موارد اندازه‌گیری TSH، T4، BUN، Creatinin، ALT، AST و β HCG در زنان و تستوسترون در مردان است. در صورت رد علل غیر از پروولاکتینوما با آزمایشات مذکور، قدم بعدی MRI دینامیک هیپوفیز و هیپوتالاموس با تزریق گادولینیوم است. MRI حتی زمانی که سطح پروولاکتین کمی افزایش یافته است جهت رد تومورهای غیر عملکردی و ضایعات ساقه هیپوفیز لازم است. پروولاکتین بالاتر از ۲۵۰ میکروگرم در لیتر نشان‌دهنده وجود پروولاکتینوما و بالاتر از ۵۰۰ جهت ماکروپروولاکتینوما تشخیصی می‌باشد.

هرگاه پروولاکتین بالاتر از ۱۵۰ گزارش شد و فرد بدون علامت بود و در تصویربرداری توده‌ای در هیپوفیز دیده نشد باید وجود ماکروپروولاکتین رد شود. ماکروپروولاکتین‌ها (مولکول‌های بزرگ پروولاکتین) معمولاً به علت ترکیب با ایمونوگلوبین‌ها بزرگ هستند، فعالیت بیولوژیک نداشته و نیمه عمر طولانی دارند (۲۱). بسته به روش استفاده شده، تا ۲۵ درصد موارد پروولاکتین بالا می‌تواند به علت ماکروپروولاکتین باشد (۲۲). میزان ماکروپروولاکتین را می‌توان با اضافه کردن پلی‌اتیلن گلیکول به سرم و اندازه‌گیری میزان پروولاکتین پس از رسوب پلی‌اتیلن گلیکول سنجید در مواردی که افزایش پروولاکتین به علت ماکروپروولاکتین باشد میزان آن به سطح طبیعی بر می‌گردد (۲۲).

در صورتی که در حضور آدنوم بزرگ هیپوفیزی سطح پروولاکتین به صورت متناسب بالا نباشد باید به فکر ماکروآدنوم غیر عملکردی با اثر فشاری بر روی

ساقه هیپوفیز بود. همچنین این وضعیت را می‌توان ناشی از Hook effect در اندازه‌گیری پروولاکتین دانست. این اختلال آزمایشگاهی سبب گزارش سطح پائین پروولاکتین به صورت کاذب می‌گردد که علت آن باند شدن دو مولکول پروولاکتین (ناشی از سطح بالای پروولاکتین) به جای باند پروولاکتین و آنتی‌بادی جهت ایجاد سیگنال در ایمنواسی است. جهت سنجش درست پروولاکتین باید سطح پروولاکتین را پس از رقیق کردن سرم اندازه‌گیری کرد (۲۳-۲۵). در غیر این صورت ممکن است آدنوم غیر عملکردی به جای پروولاکتینوما تشخیص داده شود. این در حالی است که درمان ماکروپروولاکتینوما دارویی و درمان ماکرو آدنوم غیر عملکردی، جراحی است.

در بیماران با هیپوگنادیسم باید دانسته استخوانی مورد سنجش قرار گیرد همچنین بیماران با ماکروآدنوم باید از نظر دیگر هورمون‌های هیپوفیز قدامی (IGF1، Cortisol هشت صبح، TSH و FreeT4) و میدان بینایی ارزیابی شوند.

درمان

همه افراد مبتلا به پروولاکتینوما نیاز به درمان ندارند. خطر پیشرفت میکروآدنوم به سمت ماکروآدنوم تنها ۵ درصد است. از طرفی در یک سوم موارد، میکروآدنوم‌ها کوچک شده و از بین می‌روند (۲۶، ۲۷). اندیکاسیون درمان شامل یکی از موارد زیر است:

- ۱- نازایی ۲- هیپوگنادیسم ۳- گالاکتوره مزاحم
 - ۴- وجود ماکروآدنوم در هیپوفیز
- هدف از درمان پروولاکتینوما شامل: الف- کاهش سطح پروولاکتین و علائم کلینیکی ناشی از آن مثل اختلال عملکرد گنادها، نازایی و استئوپروز ب- کاهش سایز تومور و بهبود میدان بینایی ج- حفظ عملکرد بقایای بافت هیپوفیز د- بهبود کیفیت زندگی است.

درمان دارویی

آگونیست‌های دوپامین اولین درمان انتخابی جهت همه انواع پروولاکتینوما، حتی ماکروپروولاکتینوما هستند.

این داروها هم سبب مهار ترشح پرولاکتین و هم کاهش سائز تومور می‌گردند. بیشترین گروه دارویی مورد استفاده در این خانواده مشتقات ارگوت (بروموکریپتین و کابرگولین) و غیر ارگوت (کوایناگولید) است. این داروها ترشح پرولاکتین را از طریق اثر بر روی گیرنده D_2 دوپامین که بر روی سلول‌های تومورال و نرمال لاکتوتروف وجود دارد، کاهش می‌دهند. بروموکریپتین قرص‌های $2/5$ میلی گرمی دارد. دوز نگهدارنده آن $2/5$ تا 10 میلی گرم در روز است. در میکروآدنوم‌ها، بروموکریپتین موجب طبیعی شدن سطح پرولاکتین، برگشت عملکرد گنادها و کاهش سائز تومور در 60 تا 90 درصد بیماران می‌شود (۳۰-۲۸). بروموکریپتین در 50 تا 70 درصد بیماران با ماکروپرولاکتینوما نیز مؤثر است (۳۳-۳۱).

از مشکلات ناشی از بروموکریپتین عوارض متعدد دارو است که موجب قطع دارو در 12 درصد بیماران می‌گردد. در حال حاضر کابرگولین به‌ویژه در ماکروپرولاکتینوما داروی انتخابی است (۳۴، ۳۵).

کابرگولین یک آگونیست قوی دوپامین است و قرص‌های $0/5$ و 1 میلی گرمی دارد. دوز نگهدارنده آن $0/25$ تا 2 میلی گرم در هفته است و می‌توان تا 11 میلی گرم در هفته افزایش یابد. کابرگولین حتی در بیماران مقاوم به بروموکریپتین نیز مؤثر است. این دارو نسبت به بروموکریپتین با عوارض کمتری همراه است و تنها 4 درصد بیماران مصرف این دارو را قطع می‌کنند (۳۶-۳۴).

عوارض آگونیست‌های دوپامین را می‌توان در سه گروه تقسیم‌بندی کرد: گوارشی، عصبی و قلبی. عوارض گوارشی و عصبی معمولاً با دریافت اولین دوز و همچنین با افزایش دوز رخ می‌دهد. می‌توان با مصرف دوز کم دارو در شروع و استفاده دارو در موقع خواب این علائم را کاهش داد. همچنین مصرف واژینال بروموکریپتین بهتر تحمل می‌شود. در کسانی که بروموکریپتین را تحمل نمی‌کنند می‌توان از کابرگولین استفاده کرد. شایع‌ترین عارضه گوارشی، تهوع و استفراغ و شایع‌ترین عارضه

عصبی سردرد و خواب‌آلودگی، تاری دید و هیپوتانسیون وضعیتی است. گاهی اضطراب و افسردگی در طول درمان رخ می‌دهد که معمولاً خفیف است و تشخیص داده نمی‌شود. عوارض روانی مانند سایکوز یا تشدید سایکوز قلبی شایع نیست و کاملاً با قطع دارو قابل برگشت است (۳۷).

در افراد مبتلا به سایکوز باید دارو با هماهنگی با روانپزشک تجویز شود و می‌توان داروهای آنتی‌سایکوتیکی که اثر کمتری بر روی پرولاکتین دارند مثل الانزاپین را تجویز کرد. گرچه باید مراقب خطر سندرم متابولیک ناشی از این دارو بود. آگونیست‌های دوپامین در بیماران پارکینسونی که با دوز بالا (معمولاً 10 برابر دوز مورد نیاز در پرولاکتینوما) استفاده می‌شود با نارسایی دریچه قلبی و فیروز ریوی همراه بوده است (۴۱-۳۸). در هر صورت، خطر درگیری دریچه قلبی در پرولاکتینوما کم است و تنها باید کسانی که دارو با دوز بالا (بیش از 3 میلی گرم کابرگولین در هفته) و طولانی مدت دریافت می‌کنند از نظر این عارضه تحت اکوکاردیوگرافی دوره‌ای قرار گیرند.

سطح پرولاکتین پس از یک ماه از شروع درمان باید به صورت دوره‌ای چک شود و MRI هر یک سال تا سه سال و سپس هر 2 سال در افراد با میکروپرولاکتینوما تکرار شود. در افراد با ماکروآدنوم باید در طی 3 تا 6 ماه، MRI و پریمتری تکرار شود. همچنین ارزیابی دوره‌ای دیگر هورمون‌های هیپوفیز و دانسیته استخوانی از سایر موارد مورد نیاز است. کسانی که کابرگولین با دوز بالا (بیش از 3 میلی گرم در هفته) دریافت می‌کنند، لازم است هر 2 سال یکبار تحت اکوکاردیوگرافی قرار گیرند.

مقاومت به آگونیست‌های دوپامین در 25 تا 50 درصد افرادی که بروموکریپتین دریافت می‌کنند و 5 تا 15 درصد افرادی که کابرگولین مصرف می‌کنند دیده می‌شود و معمولاً زمانی گفته می‌شود که، علی‌رغم مصرف دارو با دوز مناسب، سطح پرولاکتین نرمال نشود و سائز تومور 50 درصد کاهش نیابد (۴۲). در موارد

مقاوم باید دوز دارو را بالا برد یا از داروی دیگر استفاده کرد در غیر این صورت باید به سمت جراحی ترانس اسفونئید و یا حتی ترانس کرانیال رفت.

قطع دارو

تنها در ۲۱ درصد افراد با کنترل مناسب، پس از قطع دارو، سطح پرولاکتین نرمال باقی می ماند و این موفقیت بیشتر در کسانی دیده می شود که هیپرپرولاکتینومای ایدیوپاتیک داشته اند و تحت درمان با کابرگولین بوده اند و بیش از ۲ سال تحت درمان دارویی قرار گرفته اند (۴۳). بیمارانی که باید قطع دارو در آن ها قطع شود شامل: سایز ماکروآدنوم قبل از درمان کمتر از ۱/۵ تا ۱ سانتی متر بوده باشد، برای بیش از ۲ سال با مصرف دارو، سطح پرولاکتین نرمال داشته باشند و پس از درمان آدنومی در هیپوفیز دیده نشود.

اگر دارو قطع شد باید پرولاکتین پس از سه ماه و سپس سالانه یک بار اندازه گیری شود. اگر سطح پرولاکتین به طور واضح افزایش یابد (بیش از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر) باید MRI تکرار گردد. پس از قطع دارو پیگیری منظم تا ۵ سال باید ادامه یابد.

اندیکاسیون جراحی

گرچه جراحی می تواند موجب کاهش سطح پرولاکتین شود (۴۵،۴۴) اما این موفقیت به مهارت جراح مرتبط است (۴۶).

از طرفی با توجه به عوارض بالا و عود در تعدادی از بیماران، جراحی برای همه بیماران توصیه نمی شود (۴۸،۴۷). مواردی که توصیه به جراحی می شود شامل:

- ۱- آپوپلکسی هیپوفیز ۲- عدم تحمل آگونیست های دوپامین ۳- ماکروآدنوم های مقاوم به آگونیست های دوپامین ۴- پرولاکتینومای هموراژیک و کیستیک مقاوم به درمان دارویی ۵- نشست مایع مغزی نخاعی در طول درمان با آگونیست های دوپامین ۶- وضعیت های روانپزشکی که مصرف آگونیست های دوپامین

ممنوعیت دارد ۷- کسانی که قصد بارداری دارند و در بارداری قبلی دچار افزایش سایز تومور شده اند ۸- کسانی که ماکروآدنوم داشته و قصد بارداری دارند و تمایل به مصرف آگونیست های دوپامین حین بارداری ندارند ۹- کسانی که قصد بارداری دارند و سایز تومورشان بیشتر از ۳ سانتی متر است.

رادیوتراپی در پرولاکتینوما

تنها برای کسانی کاربرد دارد که پرولاکتینومای بدخیم دارند و به جراحی پاسخ نداده اند. رادیوتراپی نباید به عنوان درمان اولیه به کار رود. ممکن است جهت رسیدن به پاسخ مناسب تا ۱۰ سال زمان نیاز باشد. این روش با عوارض زیادی از جمله صدمه به بافت اطراف و عصب بینایی همراه است (۴۹).

درمان جایگزینی هورمونی (HRT)

برای بیماران با میکروآدنوم که الیگومنوره داشته و قصد بارداری ندارند، می توان از داروهای ضد بارداری استفاده کرد مصرف HRT در افراد با میکروآدنوم با خطر افزایش سایز آدنوم همراه نیست گرچه ممکن است گالاکتوره تشدید شود. پس از یائسگی در خانم هایی که ماکروآدنوم نداشته و گالاکتوره مزاحم هم ندارند می توان دارو را قطع کرد (۵۰) ولی در صورتی که سطح پرولاکتین به بالاتر از ۲۰۰ میکروگرم در لیتر رسید، باید تصویربرداری انجام داد.

پرولاکتینوما در بارداری

دو مسئله مهم در بارداری: ۱- اثر بارداری بر پرولاکتینوما و رشد تومور ۲- اثر آگونیست های دوپامین بر روی جنین است. در بارداری سایز هیپوفیز به علت اثر استروژن بر روی سلول های لاکتوتروف افزایش می یابد و پس از ۶ ماه بعد از زایمان به حالت طبیعی بر می گردد (۵۱). در بارداری خطر رشد تومور برای میکروپرولاکتینوما ۳ درصد و جهت ماکروآدنوما ۳۲ درصد است (۵۲).

بیشتر خانم‌های مبتلا به پرولاکتینوما جهت باروری نیاز به درمان دارند. پس این طبیعی است که حداقل طی ۳ تا ۴ هفته اول بارداری در معرض آگونیست‌های دوپامین قرار گیرند. همه انواع آگونیست‌های دوپامین از جفت عبور می‌کنند. در بررسی جنین‌های مواجه شده با بروموکریپتین و کابرگولین در هفته‌های اول بارداری، افزایش سقط یا آنومالی‌های جنینی گزارش نشده است (۵۳). در افراد با میکروپرولاکتینوما باید به محض تأیید بارداری دارو را قطع کرد. سنجش دوره‌ای پرولاکتین به علت افزایش فیزیولوژیک آن در بارداری مفید نیست. با توجه به احتمال پائین رشد تومور در بارداری، سنجش معمول و دوره‌ای میدان بینایی و MRI مقرون به صرفه نیست. افراد باید هر سه ماه ویزیت شوند و علائم فشاری تومور از جمله سردرد و اختلال بینایی پرسیده شود. اگر اختلال بینایی وجود داشت باید MRI بدون تزریق انجام داد. اگر افزایش سایز تومور تأیید شد، باید جهت کاهش سایز تومور از بروموکریپتین بهره گرفت. اگر آدنوم پاسخ مناسبی به بروموکریپتین نداد می‌توان از کابرگولین استفاده کرد. اگر کابرگولین نیز مؤثر نبود و اختلال بینایی سیر پیشرونده داشت باید جراحی ترانس اسفنوئید را در نظر گرفت. اگر بیمار علامتی نداشت پرولاکتین سرم ۲ ماه پس از زایمان یا قطع شیردهی باید اندازه‌گیری شود. شیردهی در کسانی که سایز تومور (میکرو یا ماکروپرولاکتینوما) در طی بارداری ثابت باقی مانده است منعی ندارد (۵۴).

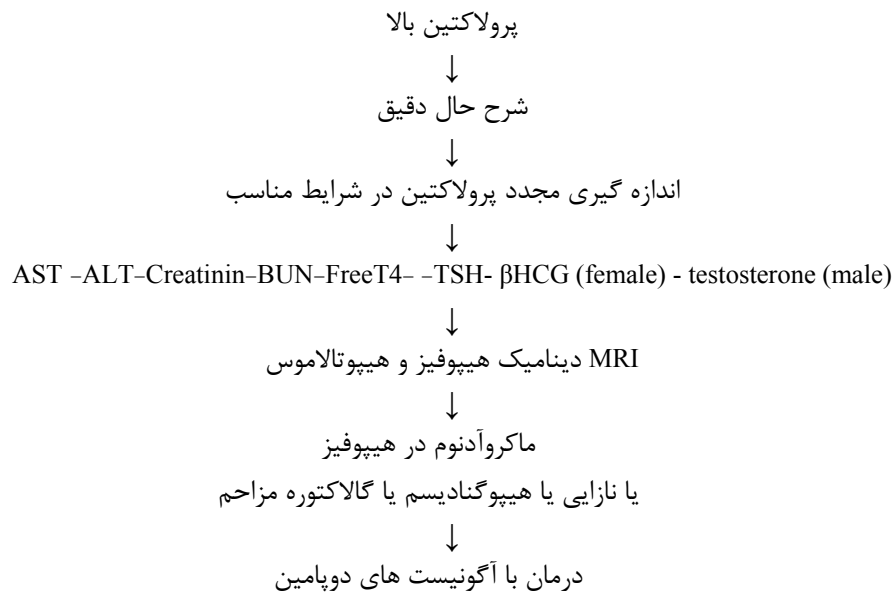
پرولاکتینوما در کودکان

گرچه پرولاکتینوما در کودکان و نوجوانان نادر است اما ۵۰ درصد تومورهای هیپوفیز و ۲ درصد تومورهای داخل جمجمه‌ای در این گروه سنی قرار دارند (۵۵، ۵۶) همانند بزرگسالان میکروآدنوم در دختران و ماکروآدنوم در پسران شایع‌تر است. علائم در این

گروه سنی شامل تاخیر بلوغ در هر دو جنس و آمنوره و گالاکتوره در دختران و همچنین علائم ناشی از سایز تومور است (۵۷). در کودکان و نوجوانان نیز اولین درمان انتخابی آگونیست‌های دوپامین می‌باشد (۵۷).

در نهایت می‌توان نتیجه‌گیری کرد که با توجه به این که هورمون پرولاکتین غیر از موارد پرولاکتینوما به علت عوامل دیگر، اعم از فاکتورهای فیزیولوژیک چون بارداری و مقاربت، استرس و فاکتورهای دیگری چون مصرف داروهای مختلف افزایش می‌یابد لذا در زمان سنجش این هورمون باید به موارد ذکر شده توجه کرد و در صورت مشاهده تست غیرطبیعی خصوصاً در مقادیر افزایش یافته خفیف تا متوسط، باید به فکر تکرار تست در شرایط مناسب بود. در موارد با پرولاکتین بالاتر از ۱۵۰ میکروگرم در لیتر در فرد بدون علامت و MRI طبیعی باید به فکر ماکروپرولاکتین بود. همچنین در فرد با علائم واضح و یا ماکروآدنوم هیپوفیز و افزایش مختصر پرولاکتین، جهت رد Hook effect، لازم است پرولاکتین پس از رقیق کردن سرم مجدداً اندازه‌گیری شود. درمان انتخابی بیماران مبتلا به پرولاکتینوما حتی در موارد با ماکروآدنوم پس از رد بارداری و هیپوتیروئیدی استفاده از آگونیست‌های دوپامین است. همه بیماران نیاز به درمان ندارند و درمان تنها در صورت وجود یکی از موارد: نازایی، هیپوگنادیسم، گالاکتوره مزاحم و ماکروآدنوم هیپوفیزی توصیه می‌شود. تنها در ۲۰ درصد بیماران امکان قطع دارو وجود دارد و این در مواردی است که سایز آدنوم قبل از شروع درمان کمتر از ۱ تا ۱/۵ سانتی متر بوده باشد و پس از شروع درمان سطح پرولاکتین به مدت بیش از ۲ سال طبیعی مانده و در تصویر برداری مجدد، آدنومی در هیپوفیز مشاهده نشود.

به طور خلاصه نحوه برخورد با فردی با پرولاکتین بالا در الگوریتم صفحه بعد آمده است.



References

1. Ben Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001; 22(6): 724-763.
2. Le Moli R, Endert E, Fliers E, Mulder T, Prummel MF, Romijn JA, et al. Establishment of reference values for endocrine tests. II: Hyperprolactinemia. *Neth J Med* 1999; 55(2): 71-75.
3. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* 2005; 8(1): 25-30.
4. Chuang E, Molitch ME. Prolactin and autoimmune diseases in humans. *Acta Biomed* 2007; 78(1): 255-261.
5. Kashi Z, Agha Meibodi SJ, Emadi SF. Endometrial stromal sarcoma presented with galactorrhea. *IRCMJ* 2009; 11(3): 334-336.
6. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003; 349(21): 2035-2041.
7. Morley JE, Dawson M, Hodgkinson H, Kalk WJ. Galactorrhea and hyperprolactinemia associated with chest wall injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 931.
8. Lim VS, Kathpalia SC, Frohman LA. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 101.
9. Bahar A, Akha O, Kashi Z, Vesgari Z. Prevalence of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Caspian Journal of Internal medicine. Caspian J Intern Med* 2011; 2(2): 229-233.
10. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8(1): 3-6.
11. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4769-4775.
12. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general

- population. *N Engl J Med* 2007; 357(18): 1821-1828.
13. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(3): 325-331.
 14. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarella A, De Rosa M, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1704-1711.
 15. 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(11): 5256-52561.
 16. 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(21): 2023-2033.
 17. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6): 2247-2252.
 18. 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(7): 2518-2522.
 19. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Farias ML, Bussade I, Lamounier Filho A, et al. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary* 2008; 11(1): 21-28.
 20. Naliato EC, Farias ML, Braucks GR, Costa FS, Zylberberg D, Violante AH. Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(1): 12-17.
 21. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Effects of anti-prolactin autoantibodies on serum prolactin measurements. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(5): 434-437.
 22. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(6): 633-643.
 23. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 305.
 24. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, Dragojlović ZL, Obradović S, Gligorović MS, et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 184.
 25. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report. *Neurosurgery* 1998; 42: 913.
 26. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 412.
 27. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril* 1987; 48: 67.
 28. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, De Leo M, Mentone A, Lombardi G. Drug insight:

- Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006 ;2(4): 200-210
29. 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; 331(14): 904-909
30. Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003; 2(1): 23-32.
31. 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(11): 5256-5261.
32. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(4): 698-705.
33. Van 't Verlaat JW, Croughs RJ, Hendriks MJ, Bosma NJ. Results of primary treatment with bromocriptine of prolactinomas with extrasellar extension. *Can J Neurol Sci* 1990; 17(1): 71-73.
34. 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; 331(14): 904-909.
35. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996; 14(4): 228-238.
36. 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(7): 2518-2522.
37. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27(5): 485-534.
38. Townsend M, MacIver DH. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary fibrosis secondary to cabergoline treatment for Parkinson's disease. *Heart* 2004; 90(8): e47.
39. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2006; 67(7): 1225-1259.
40. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356(1): 39-46.
41. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356(1): 29-38.
42. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005; 8(1): 43-52.
43. 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(1): 43-51.
44. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB. Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1711.

45. Randall RV, Laws ER Jr, Abboud CF, Ebersold MJ, Kao PC, Scheithauer BW. Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas. Results in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 108.
46. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 225.
47. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983; 309: 280.
48. Schlechte JA, Sherman BM, Chapler FK, VanGilder J. Long term follow-up of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1296.
49. Little MD, Shalet SM, Reid H, Beardwell CG, Sutton ML. The effect of external pituitary irradiation on elevated serum prolactin levels in patients with pituitary macroadenomas. *Q J Med* 1991; 81: 985.
50. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(3): 295-300.
51. Gonzalez 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.
52. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27(5): 485-534.
53. Schlechte JA. Update in pituitary 2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 1.
54. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 333.
55. De Menis E, Visentin A, Billeci D, Tramontin P, Agostini S, Marton E, et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Clinical analysis of 10 cases. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(2): 92-97.
56. Partington MD, Davis DH, Laws ER Jr, Scheifhauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescents. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994; 80: 209-216.
57. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the pituitary of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 265-273.