REVIEW ARTICLE

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 hypogondism 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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

مـــروری

مجلـــه دانشـــگاه عـلـــوم پـزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و یکم شماره ۸۶ بهمن سال ۱۳۹۰ (۳۳۰-۳۲۱)

پرولاکتینوما : تشخیص، درمان و پیگیری [یک بررسی مروری]

زهرا کاشی

عادله بهار

چکیده

عوامـل فیزیولوژیـک و غیرفیزیولوژیـک مختلفـی بـا افـزایش سـطح پـرولاکتین سـرم همـراه هـستند. مهمتـرین علـت غیرفیزولوژیک این اختلال، تومور ترشح کننده پرولاکتین یـا پرولاکتینوماسـت. پرولاکتینومـا یکـی از علـل شـایع اخـتلال عملکرد تخمدان و نازایی در خا نمها و یکی از تومورهای شایع هیپوفیز در مردان اسـت کـه مـی‌توانـد بـا نـاتوانی جنـسی و اختلال بینایی تظاهر کند. درمان پرولاکتینوما با آگونیست‌های دوپامین حتی در مواردی که مـاکروآدنوم همـراه اسـت، در اکثریت موارد می‌تواند بیماری و عوارض آن را کنترل کند و تنها درصد کمی از بیماران نیاز به جراحـی پیـدا مـی‌کننـد. از طرفی تشخیص نادرست پرولاکتینوما سبب درمان‌های نابجا با داروهای پرهزینـه مـی‌گـردد. لـذا ارزیـابی دقیـق و تـشخیص 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

پرولاکتین از سلول‌های لاکتوتروف هیپوفیز قـدامی به‌صورت ضربانی ترشح می‌شود و بیشترین میـزان آن در زمان خواب و کمتـرین میـزان ترشـح سـاعت ۱۰ تـا ۱۲ صبح است. برخلاف دیگر هورمون‌هـای هیپـوفیزی، اثـر کنترلی هیپوتالاموس بر هیپـوفیز در ترشـح و آزاد شـدن پرولاکتین به‌صورت مهاری است که از طریـق دوپـامین اعمال مـی‌شـود(۱). سـطح سـرمی طبیعـی پـرولاکتین در مـردان و زنـان بـه ترتیـب ۲۰ و ۲۵ میکروگـرم در لیتـر است(۲). پرولاکتین منحصراً از هیپوفیز ترشـح نمـی‌شـود بلکه در سلول‌های ایمنی نیز ساخته می‌شود(۳) و رسـپتور آن بر روی لنفوسیت‌ها، منوسیت‌ها، سـلول‌هـای کـشنده طبیعی نیز وجود دارد و منجر به تکثیر سلول های T و B مـی‌شـود(۴). همچنـین افـزایش پـرولاکتین در حـد ماکروپرولاکتینوما در سـارکوم‌هـای اسـترومال انـدومتر گزارش شده است(۵).

عمل اصـلی پـرولاکتین تحریـک شـیردهی پـس از زایمان است. افزایش ترشح پرولاکتین می‌تواند ناشـی از عوامل فیزیولوژیک، اثرات داروها و عوامل پاتولوژیـک باشـد. عوامـل فیزیولوژیـک شـامل بـارداری، مقاربـت، ورزش، غذا خوردن، استرس فیزیکی و روحی و تحریـک پـستان مـی‌باشـد. داروهـایی کـه رسـپتورهای دوپـامین بـر روی سـلول‌هـای لاکتـوتروف را تحریـک مـی‌کننـد (مثل متوکلوپرامید و فنوتیـازین‌هـا بـویژه رسـپریدون) و آن‌هـایی کـه ترشـح دوپـامین را از هیپوتـالاموس مهـار می‌کنند (Monoamine oxidese inhibitors, Tricyclic antidepressants, Serotonin re-uptake inhibitors) موجب افزایش پرولاکتین می‌شوند. معمولاً میـزان افـزایش پرولاکتیـن نـاشـی از ایـن داروها، شدیـد نیست و میـزان

مولف مسئول: عادله بهار– ساری: خیابان رازی، بیمارستان امام خمینی(ره)، بخش داخلی گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران E-mail: doctor_bahar2000@yahoo.com

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

افزایش پرولاکتین کمتر از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر است(۶).

افزایش ترشح پرولاکتین می‌تواند ناشی از ضایعات جدار قفسه‌سینه و طناب نخاعی و اختلالات سیستمیک از جمله نارسایی کلیوی، سیروز کبدی و تخمدان‌های پلی‌کیستیک باشد(۸،۷). کم کاری اولیه تیروئید حتی نوع ساب کلینیکال 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 می‌تواند 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 منتژیوما، کرانیوفارنژیوما و ماکروآدنوم‌های غیرعملکردی هیپوفیز و ضربات شدید به سر می‌توانند موجب افزایش پرولاکتین شوند. مهمترین علت پاتولوژیک افزایش پرولاکتین، آدنوم هیپوفیزی مترشحه پرولاکتین یا پرولاکتینوما است که دراین مقاله مورد بحث قرار می گیرد.

اپیدمیولوژی

پرولاکتینوما به عنوان شایع‌ترین آدنوم هیپوفیز حدود ۴۰ درصد موارد تومورهای هیپوفیز را شامل می‌شود. شیوع آن ۶ تا ۱۰۰ در ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است(۱۱،۱۰). در زنان قبل از یائسگی شایع‌تر از مردان است که علت آن مراجعه سریع‌تر به علت وجود علائمی مانند الیگومنوره، 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 پرولاکتینومای 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 می‌شود. به همین دلیل شایع‌ترین علامت پرولاکتین بالا در خانم‌ها قبل از یائسگی آمنوره و گالاکتوره است. آمنوره اغلب بدنبال قطع قرص‌های ضد بارداری یا بعد از بارداری تشخیص داده می‌شود. 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 شایع‌تر است. در بعضی از افراد پرولاکتین بالا بدون علامت است و به‌طور اتفاقی کشف می‌شود(۱۲).

آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح کننده پرولاکتین بر اساس سایز تومور به سه دسته میکروپرولاکتینوما (<۱۰mm)، ماکروپرولاکتینوما (≥۱۰mm) و پرولاکتینومای غول آسا (>۴۰mm) تقسیم می‌شوند.

در بیماران با میکروآدنوما یا میکروپرولاکتینوما، بجز کاهش سطح گنادوتروپین‌ها، کمبود دیگر هورمون‌های هیپوفیزی دیده نمی‌شود(۱۴،۱۳)، در صورتی که در بیماران با ماکروپرولاکتینوما در ۴۵ درصد موارد هیپوپیتوئیتریسم وجود دارد(۱۶،۱۵).

اختلال میدان بینایی در ۳۵ درصد بیماران با ماکروپرولاکتینوما دیده می‌شود. گسترش آدنوم به خارج زین ترکی موجب فشار بروی کیاسمای اپتیک و به‌طور کلاسیک همی‌آنوپسی‌بای تمپورال می‌گردد(۱۸،۱۷). هیپوپیتوئیتریسم و نقص میدان بینایی در مردان کمی شایع‌تر 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 شایع‌تر است لذا ممکن است حداکثر توده استخوانی (Peak bone mass) در این افراد تحت تاثیر قرارگیرد. در یک مطالعه ۲۲ درصد از خانم‌های 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

گنادوتروپین‌ها به وضعیت نرمال بر می‌گردد.

تشخیص

در صورت مشاهده پرولاکتین بالا لازم است آزمایش با شرایط مناسب تکرار گردد. پرولاکتین باید در حالت ناشتا و ۳ تا ۴ ساعت پس از بیدارشدن 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 βHCG در زنان و تستوسترون در مردان است. در صورت رد علل غیر از پرولاکتینوما با آزمایشات مذکور، قدم بعدی MRI دینامیک هیپوفیز و هیپوتالاموس با تزریق گادولینیوم است. MRI حتی زمانی‌که سطح پرولاکتین کمی افزایش یافته است جهت رد تومورهای غیرعملکردی و ضایعات ساقه هیپوفیز لازم است. پرولاکتین بالاتر از ۲۵۰ میکروگرم در لیتر نشان‌دهنده وجود پرولاکتینوما و بالاتر از ۵۰۰ جهت ماکروپرولاکتینوما تشخیصی می‌باشد.

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

در صورتی‌که در حضور آدنوم بزرگ هیپوفیزی سطح پرولاکتین به صورت متناسب بالا نباشد باید به فکر ماکروآدنوم غیرعملکردی با اثر فشاری بر روی ساقه هیپوفیز بود. همچنین این وضعیت را می‌توان ناشی از Hook effect در اندازه‌گیری پرولاکتین دانست. این اختلال آزمایشگاهی سبب گزارش سطح پائین پرولاکتین به‌صورت کاذب می‌گردد که علت آن باند شدن دو مولکول پرولاکتین (ناشی از سطح بالای پرولاکتین) به جای باند پرولاکتین و آنتی‌بادی جهت ایجاد سیگنال در ایمونواسی است. جهت سنجش درست پرولاکتین باید سطح پرولاکتین را پس از رقیق کردن سرم اندازه‌گیری کرد(۲۵-۲۳). در غیر این صورت ممکن است آدنوم غیرعملکردی به‌جای پرولاکتینوما تشخیص داده شود. این در حالی است که درمان ماکروپرولاکتینوما داروئی و درمان ماکرو آدنوم غیرعملکردی، جراحی است.

در بیماران با هیپوگنادیسم باید دانسیته 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 پرولاکتینوما 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(۲۷،۲۶). اندیکاسیون درمان شامل یکی از موارد زیر است:

۱- نازایی ۲- هیپوگنادیسم ۳- گالاکتوره مزاحم ۴- وجود ماکروآدنوم در هیپوفیز

هدف از درمان پرولاکتینوما شامل: الف-کاهش سطح پرولاکتین 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 پرولاکتینوما، حتی ماکروپرولاکتینوما هستند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

این داروها هم سبب مهار ترشح پرولاکتین و هم کاهش سایز 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 ۲/۵ میلی‌گرمی دارد. دوز نگهدارنده آن ۲/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در روز است. در میکروآدنوم‌ها، بروموکریپتین موجب طبیعی شدن سطح پرولاکتین، برگشت عملکرد گنادها و کاهش سایز تومور در ۶۰ تا ۹۰ درصد بیماران می‌شود(۳۰-۲۸). بروموکریپتین در ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران با ماکروپرولاکتینوما نیز مؤثر است(۳۳-۳۱).

از مشکلات ناشی از بروموکریپتین عوارض متعدد دارو است که موجب قطع دارو در ۱۲ درصد بیماران می‌گردد. در حال حاضر کابرگولین به‌ویژه در ماکروپرولاکتینوما داروی انتخابی است(۳۵،۳۴).

کابرگولین یک آگونیست قوی دوپامین است و قرص‌های ۰/۵ و ۱ میلی‌گرمی دارد. دوز نگهدارنده آن ۰/۲۵ تا ۲ میلی‌گرم در هفته است و می‌توان تا ۱۱ میلی‌گرم 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 ۴ 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 برموکریپتین را تحمل نمی‌کنند می‌توان از کابرگولین استفاده کرد. شایع‌ترین عارضه گوارشی، تهوع و استفراغ و شایع‌ترین عارضه عصبی سردرد و خواب آلودگی، 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 قبلی شایع نیست و کاملا 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 ۱۰ برابر دوز مورد نیاز در پرولاکتینوما) استفاده می‌شود با نارسایی دریچه قلبی و فیبروز 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 ۳ میلی‌گرم 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 ۲ سال در افراد با میکروپرولاکتینوما تکرار شود. در افراد با ماکروآدنوم باید در طی ۳ تا ۶ 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 ۳ میلی‌گرم در هفته) دریافت می‌کنند، لازم است هر ۲ سال یکبار تحت اکوکاردیوگرافی قرار گیرند.

مقاومت به آگونیست‌های دوپامین در ۲۵ تا ۵۰ درصد افرادی که بروموکریپتین دریافت می‌کنند و ۵ تا ۱۵ 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 سایز تومور ۵۰ درصد کاهش نیابد(۴۲). در موارد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

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

قطع دارو

تنها در ۲۱ درصد افراد با کنترل مناسب، پس از قطع دارو، سطح پرولاکتین نرمال باقی می‌ماند و این موفقیت بیشتر در کسانی دیده می‌شود که هیپرپرولاکتینومای ایدیوپاتیک داشته‌اند و تحت درمان با کابرگولین بوده‌اند و بیش از ۲ سال تحت درمان دارویی قرار گرفته‌اند(۴۳). بیمارانی که باید قطع دارو در آن‌ها قطع شود شامل: سایز ماکروآدنوم قبل از درمان کمتر از ۱/۵ تا ۱ سانتی‌متر 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 یک‌بار اندازه‌گیری 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 می‌تواند موجب کاهش سطح پرولاکتین شود(۴۵،۴۴) اما این موفقیت به مهارت جراح مرتبط است(۴۶).

از طرفی باتوجه به عوارض بالا و عود در تعدادی از بیماران ،جراحی برای همه بیماران توصیه نمی‌شود (۴۸،۴۷). مواردی که توصیه به جراحی می‌شود شامل:

۱- آپوپلکسی هیپوفیز۲- عدم تحمل آگونیست‌های دوپامین ۳- ماکروآدنوم‌های مقاوم به آگونیست‌های دوپامین ۴- پرولاکتینومای هموراژیک و کیستیک مقاوم به درمان دارویی ۵- نشت مایع مغزی نخاعی در طول درمان با آگونیست های دوپامین ۶- وضعیت‌های روانپزشکی که مصرف آگونیست‌های دوپامین ممنوعیت دارد ۷- کسانی که قصد بارداری دارند و در بارداری قبلی دچار افزایش سایز تومور شده‌اند ۸- کسانی که ماکروآدنوم داشته و قصد بارداری دارند و تمایل به مصرف آگونیست‌های دوپامین حین بارداری ندارند ۹- کسانی که قصد بارداری دارند و سایز تومورشان بیشتر از ۳ سانتی‌متر 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 به‌کار 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، می‌توان 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 خانم‌هایی که ماکروآدنوم نداشته و گالاکتوره مزاحم هم ندارند می‌توان دارو را قطع کرد(۵۰) ولی در صورتی‌که 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 ورشد تومور ۲- اثر آگونیست‌های دوپامین بر روی جنین است. در بارداری سایز هیپوفیز به علت اثر استروژن بر روی سلول‌های لاکتوتروف افزایش می‌یابد و پس از ۶ ماه بعد از زایمان به حالت طبیعی بر می‌گردد(۵۱). در بارداری خطر رشد تومور برای میکروپروکتینوما ۳ درصد و جهت ماکروآدنوما ۳۲ درصد است(۵۲).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

بیشتر خانم‌های مبتلا به پروکتینوما 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 میکروپروکتینوما باید به محض تائید 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 تائید 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(۵۶،۵۵) 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 این‌که 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 ذکرشده 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 ازشروع درمان کمتر از ۱ تا ۱/۵ سانتی متربوده باشد و پس از شروع درمان سطح پرولاکتین به مدت بیش از۲سال 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

پرولاکتین بالا
↓
شرح حال دقیق
↓
اندازه گیری مجدد پرولاکتین در شرایط مناسب
↓
AST –ALT–Creatinin–BUN–FreeT4– –TSH- βHCG (female) - testosterone (male)
↓
MRI دینامیک هیپوفیز و هیپوتالاموس
↓
ماکروآدنوم در هیپوفیز
یا نازایی یا هیپوگنادیسم یا گالاکتوره مزاحم
↓
درمان با آگونیست های دوپامین

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

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, Ciccarelli 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; 626: 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:

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

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, Tesei 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

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. Littley 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]