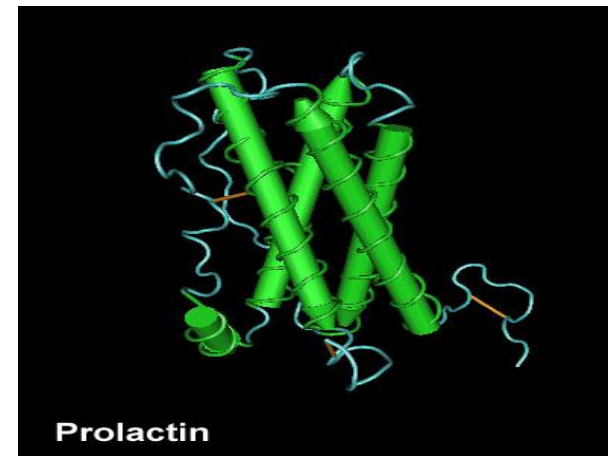


Hyperprolaktinemian tutkiminen ja seuranta

Eini Nikander LT, HYKS NKL
8.2.2013



Sidonnaisuudet

- LT, naistautien ja synnytysten erikoislääkäri
- **Päätoimi**
 - HYKS NKL hormonipkl:n osastonlääkäri
- **Sivutoimet**
 - yksityislääkäri
- **Ei sidonnaisuuksia**

Luennon sisältö

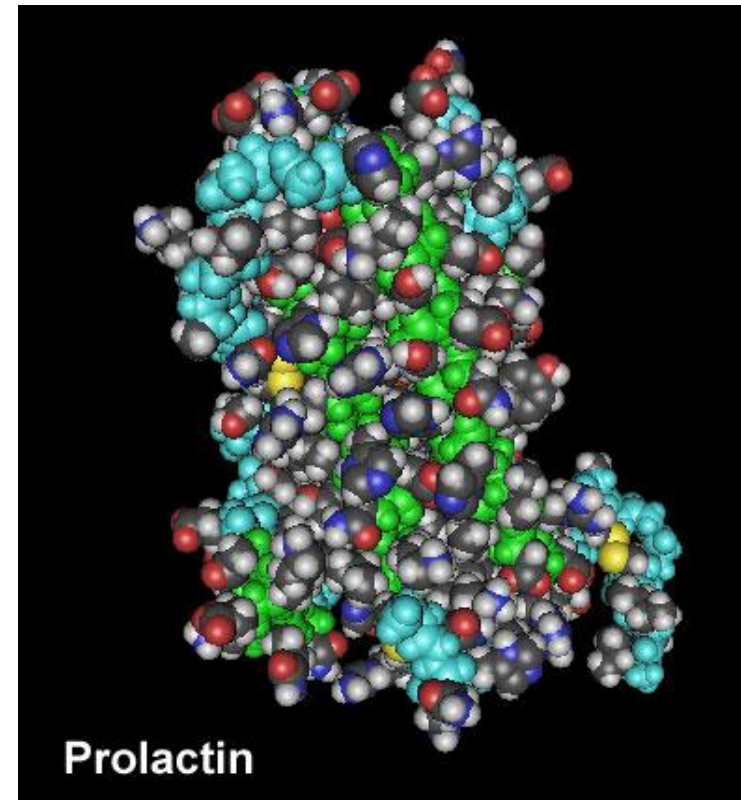
1. Prolaktiini, sen määrittäminen, erityis ja säätely
2. Prolaktiinin vaikutukset
3. Hyperprolaktinemia: oireet, etiologia, tutkiminen, hoito ja seuranta
4. Raskaus ja hyperprolaktinemia
5. Prolaktiini menopaussissa
6. Miehen hyperprolaktinemia
7. Potilastapaukset
8. Yhteenveto

Prolaktiini

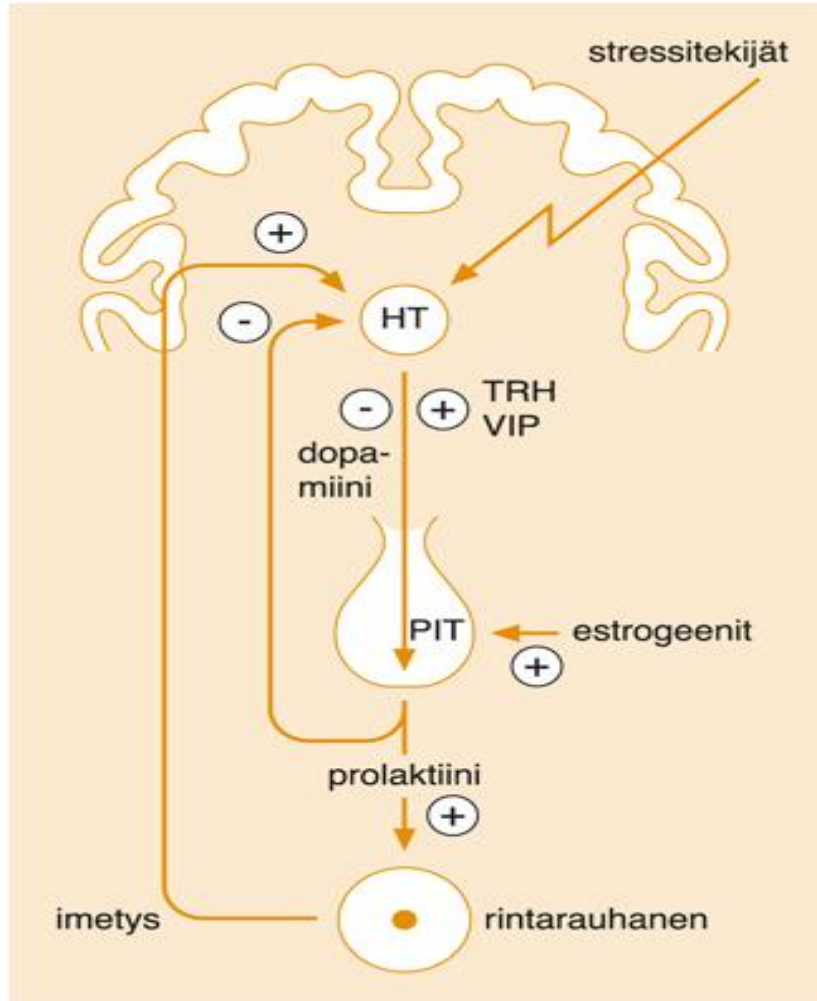
Polypeptidi, 199 aminohappoa

- 23 kDa monomeeri (little prolactin) osuus 75-85%
- 40-50 kDa oligomeeri (big prolactin)
- 160 kDa prolaktiini-immunoglobuliinikompleksi (big big prolactin)

Kasvuhormoni on samaa hormoniperhettä



Prolaktiinin erityys ja sen säätely



TRH= tyreotropiinin
vapauttajahormoni

VIP=suoliston vasoaktiivinen
peptidi

Prolaktiinin vaikutukset

- Prolaktiinireseptoreita on rintarauhasessa, sukurauhasissa, aivolisäkkeessä, maksassa, lisämunuaisen kuorikerroksessa ja eturauhasessa
- Reseptorien määrää lisäävät estrogeeni, prolaktiini, kasvuhormoni ja insuliini
- Prolaktiini käynnistää ja ylläpitää laktaatiota
- Raskauden aikana prolaktiini-pitoisuus nousee 10-20-kertaiseksi
- Raskauden aikana suuret estrogeeni- ja progesteronipitoisuudet jarruttavat laktaatiota

Hyperprolaktinemian oireet- mekanismi

1. Prolaktiinin vaikutus rintarauhaseen
2. Lamaa GnRH:n pulssittaisen erityksen:
 - FSH- ja LH-eritys vähenee
3. Mahdollinen suora vaikutus sukuelimiin, jolloin steroidien tuotanto vähenee
→ hypogonadotrooppinen hypogonadismi
4. Kasvaimen aiheuttama kompressio ympäröiviin kudoksiin

Hyperprolaktinemian oireet

1. Galaktorrea (80%, jos taustalla kasvain)
2. Amenorrea tai oligomenorrea (90%, jos kasvain)
3. Anovulatorinen infertiliteetti
4. Luuntiheyden heikentyminen
5. Päänsärky
6. Näkökenttäpuutokset, kaksoiskuvat

Hyperprolaktinemian syyt

Fysiologiset	Uni, raskaus , imetys, rintojen koskettelu, yhdyntä, hypoglykemia, stressi, rasitus
Hypotalamus	Kasvaimet, sarkoidoosi, tbc, histiosytoosi X
Aivolisäke	Kasvaimet (prolaktinooma, muut adenoomat, Cushingin tauti, akromegalia), tyhjä sella, Rathken taskun kysta, aivolisäkkeen varren vaurio, hypofysiitti, idiopaattinen
Primaari hypotyreoosi	
Lääkkeet	useimmat psyykenlääkkeet esim. klooripromatsiini, perfenatsiini, risperidoni (ei bentsot), dopamiiniantagonistit (metoklopramidi), verapamiili, estrogeeni, opiaatit, kokaiini, heroiini, simetidiini
Yleissairaudet	Uremia, maksakirroosi
Rintakehän ja selkäytimen vammat	

Kasvaimet

- Aivolisäkeadenoomista 27% on prolaktinoomia, näistä 90% mikro- (koko alle 10 mm), 10% makroprolaktinoomia
- Vain 5-10% mikroprolaktinoomista kasvaa
- Prolaktinooma on äärimmäisen harvoin maligni (epäile, jos lääkeresistentti prolaktinooma)
- PRL ja kasvaimen koko yleensä suoraan verrannolliset
- Jos iso kasvain+kohtuullinen PRL, hyperprolaktinemia voi johtua dopamiini-jarrutuksen puuttumisesta (aivolisäkkeen varren ja porttilaskimokierron kompressio)
- Kasvain voi tuottaa muitakin hormoneja kuin prolaktiinia (kasvuhormoni, TSH, ACTH)

Prolaktiinin määrittäminen

- Verinäyte klo 10-14 (vähintään tunti heräämisen jälkeen, erityksessä vrk-vaihtelu)
- S-PRL, Immunofluorometrinen menetelmä (kokonaisprolaktiini), "hook-effect"
- Viitearvot: naisilla 50-500 mU/l, miehillä 50-300 mU/l
- S-PRLmakr: S-PRL, S-PRLrec, S-PRLbio, määrittäminen polyetyleeniglykolisaostetusta ja käsittelemättömästä näytteestä, tuloksista lasketaan saanto (S-PRLrec), joka kuvastaa suoraan biologisesti aktiivisen prolaktiinin määrää

Hyperprolaktinemian tutkimukset

	Idiopaattinen	Mikroadenooma	Makroadenooma
PRL mU/l	1.000-3.000	1.000-4.000	5.000-100.000
TSH, T4v	Normaalit	Normaalit	-/+
MRI	Ei kasvainta	Alle 10 mm	Yli 10mm
Kortisoli		+	+
Kasvuhormoni, IGF-1		+	+
Ionisoitu Ca		+ (MEN1)	+ (MEN1)
Näkökenttä			(+)

Hyperprolaktinemian hoito

1. Tapauskohtaisesti (etiologia, oireet, potilaan ikä)
 - ☐ idiopaattinen tai mikroprolaktinooma
 - vuotohäiriö +/- galaktorrea: e-pilleri tai dopamiiniagonisti
 - muista ehkäisy!
 - oireeton postmenopausaalinen nainen, ei hoitoa (PRL)
 - ☐ makroprolaktinooma pitää aina hoitaa
2. Hoitomuodot
 - ☐ Lääkehoito, dopamiiniagonistit
 - ☐ Kirurgia
 - ☐ Sätehoito

Dopamiiniagonistit

1. Valmistevaihtoehdot:

- Kabergoliini (Cabaser®, Dostinex®) 0,5-3,5 mg/vko
- Bromokriptiini (Parlodel®) 2,5mg-10 mg/vrk
- (Kinagolidi (Norprolac®) 25-150 mg/vrk)
- Kabergoliini parhaiten siedetty ja tehokkain Wang 2012

2. Sivuvaikutukset: huimaus, väsymys, pahoinvointi, päänsärky, verenpaineen lasku pystyasennossa, harvoin näkö- ja kuulohallusinaatioita

- Isoilla annoksilla (vrt. Parkinsonin taudin hoito 3mg/vrk) pleuraeffuusioita tai keuhkofibroosia, sydämen läppävikoja, sydänpussin tulehdusta Valassi 2010

Dopamiiniagonistit

3. Vasta-aiheet: maksan vajaatoiminta ja psykoosialttiut
4. Hoidon tavoite: poistaa oireet, normalistaa prolaktiini, pienentää kasvainta
5. Seuranta:
 - Mikroadenooma: 2 kk:n kuluttua PRL, jos ok ja oireet poissa, seuraava prolaktiini vuoden kuluttua, jolloin myös MRI, 3 vuoden kuluttua lääkkeen lopetusharkinta
 - Makroadenooma: 1 kk:n kuluttua PRL, 2-3 kk:n kuluttua MRI ja PRL. Kun prolaktiini normaali 2 v ja kasvain pienentynyt > 50%, annos ↓. Minimi 3 v hoito. Annos ensin ↓ ad 0,5mg 1v, MRI!

Colao 2007

Voiko dopamiiniagonistin lopettaa?

- 30-55% idiopaattisista hyperprolaktinemiaa parane ajan kuluessa (raskaus, menopaussi)
- Hyperprolaktinemian residiivi 24-60kk:ssa vs 24-96kk:ssa 24% vs 25,9%, kun idiopaattinen, 31% vs 33,9% jos oli mikro- ja 36% vs 53,1%, jos makroadenooma (n=200 vs n=221) Colao 2003, Colao 2007
- Pysyvän hyperprolaktinemian ennusmerkkejä: PRL $\leq$ 162 mU/l ja kasvain $\leq$ 3,1 mm Colao 2007
- Vaikka hyperprolaktinemia residivoi, kasvain ei kasvanut, vuotohäiriöitä 20-36%, galaktorreaa 0-7% Colao 2003

Kirurgia

1. Indikaatiot

- Makroprolaktinoomissa, jos kasvain ei pienene lääkehoidolla tai jos näkökenttäpuutokset eivät korjaudu
- Neurologisia oireita aiheuttava kystinen prolaktinooma
- Pituitaarinen apopleksia, jos se aiheuttaa näköhäiriöitä
- Jos potilas ei siedä dopamiiniagonisteja

2. Transsfenoidaalinen tekniikka tai kraniotomia

- Mortaliteetti $< 1-2\%$, etulohkon vajaatoiminta, vesihormonin puute, hyponatremia, vuoto (ilma/veren), meningiitti (likvorfisteli), täydellinen ja pysyvä aivolisäkkeen vajaatoiminta

Sädehoito

- Jos suuri tai uusiutunut kasvain
- Stereotaktinen sädehoito kolmesta hoitokentästä
- Näköhermojen ja kiasman sädeannos minimoidaan
- 1,8 Gy/kerta, kokonaisannos 45 Gy
- Vähentää kasvaimen kasvua ja vähitellen hormonien erityystä
- Komplikaationa aivolisäkkeen vajaatoiminta, konventionaalinen sädehoito lisää aivojen sekundaarikasvainten riskiä

Raskaus ja hyperprolaktinemia

1. Jos idiopaattinen tai mikroadenooma, lääkitys lopetetaan heti raskauden alussa, mikroadenooman kasvuvaara 2%
 - Ei tarvetta rutiinisti MRI:lle, prolaktiinia ei kannata mitata
 - Prolaktiini kontrolloidaan 3 kk:n kuluttua imetyksen lopettamisesta
2. Makroprolaktinooman kasvuvaara 20-30%
 - Kasvuvaaraa pienentää yli vuoden onnistunut lääkehoito, intrasellaarinen kasvain (raskauslupa)
 - Jos lääkitys lopetetaan, MRI 4. kk:n jälkeen, oireet!
 - Lääkitykset turvallisia raskauden aikana, bromokriptiiniä käytetty eniten, lyhyempi vaikutusaika kuin kabergoliinilla

Menopausssi

- Terveillä naisilla on todettu prolaktiini-tason ja prolaktiinin pulssittaisen erityksen väheneminen menopausseissa
Balint-Peric&Prelevic 1997, Katznelson 1998
- 45%:lla korkeat prolaktiini-arvot normalisoituivat menopausseissa
Karunakaran 2001
- Hyvä vaihe kokeilla lääkkeen lopetusta, varsinkin jos idiopaattinen tai MRI:ssä kasvain on pieni tai ei enää näy
- Jos ei häiritsevää maitovuotoa, ei tarvitse lääkitystä, PRL-kontrolli kerran vuodessa
- HRT: mikroprolaktinoomissa ok, makroprolaktinooma voi kasvaa/uusia, (HRT+dopamiiniagonisti ok)

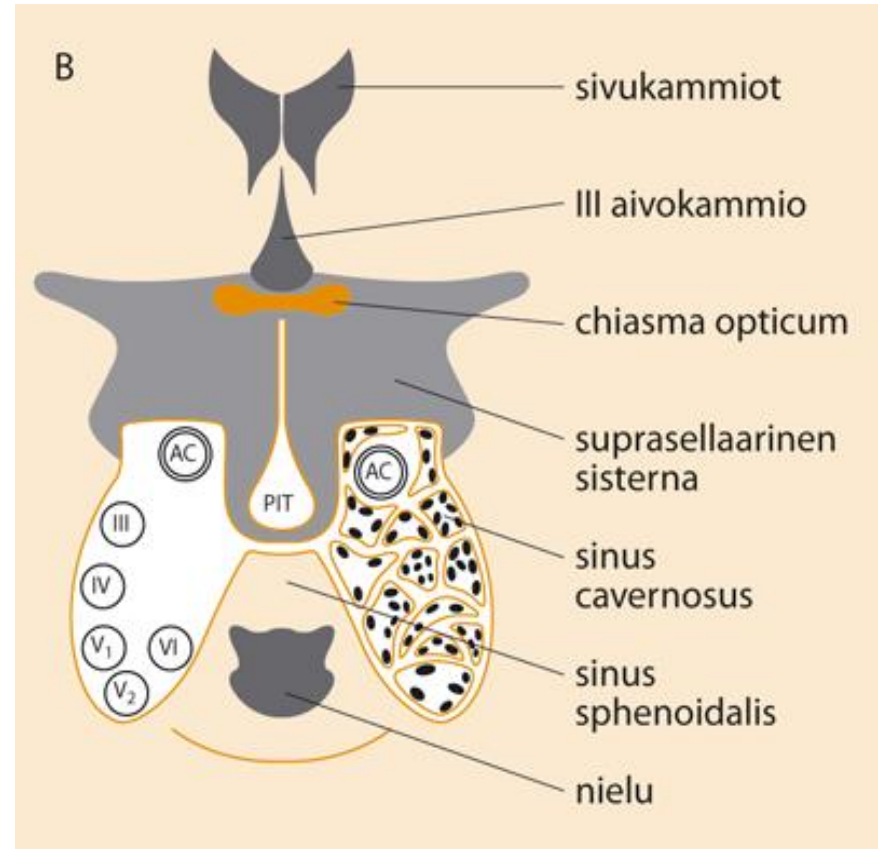
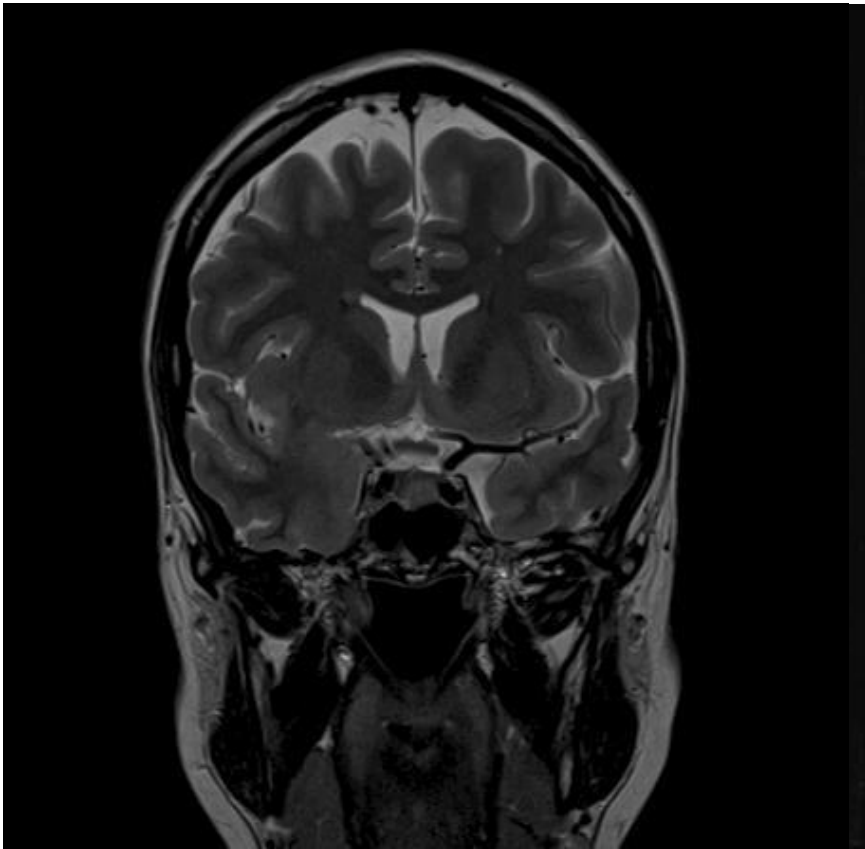
Miehen hyperprolaktinemia

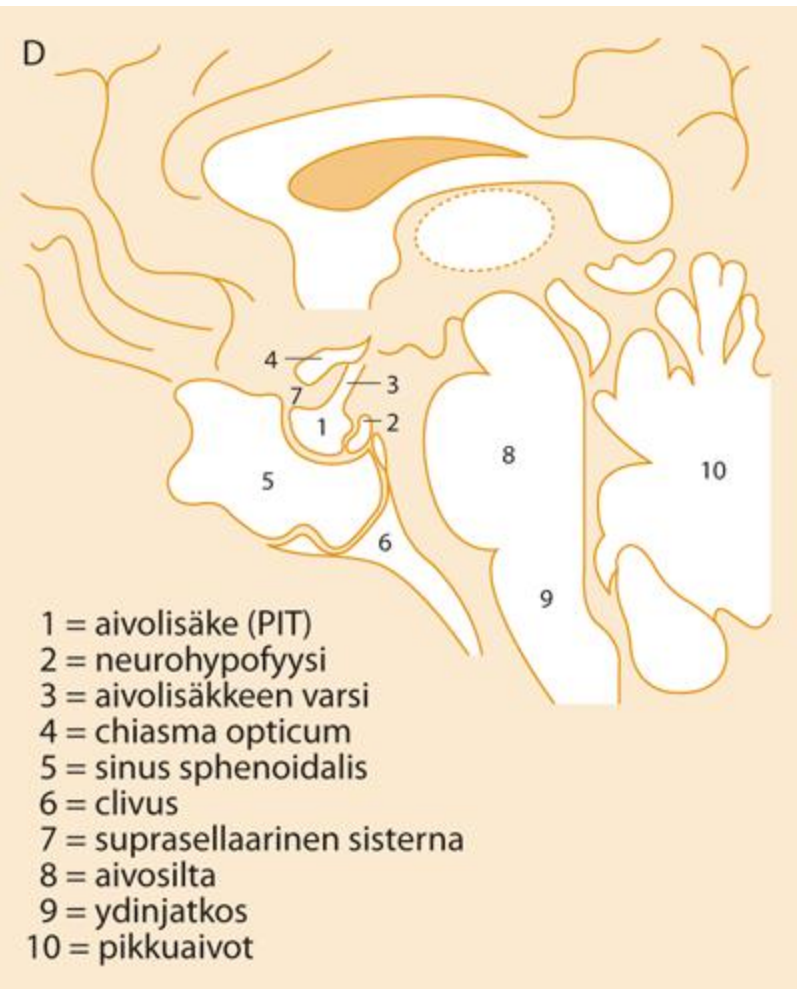
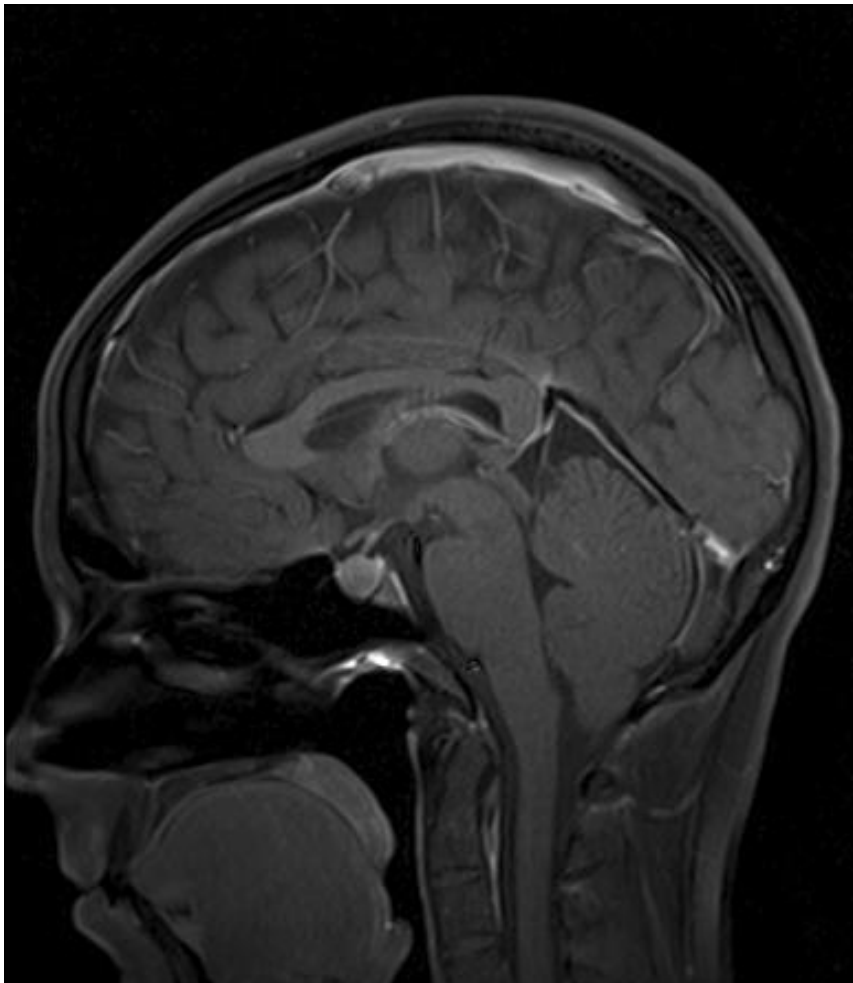
- Hoidetun hyperprolaktinemian prevalenssi 10/100.000 (naisilla 30/100.000)
- Prolaktinoomia fertiili-ikäisillä naisilla 10x enemmän
- Oireet: libidon lasku, impotenssi, infertiliteetti, päänsärky ja näkökenttäpuutokset (jos iso kasvain)
- Jos pitkäkestoinen hypogonadismi: gynekomastia, kivekset ovat pienet, niukka karvoitus
- Syyt pääsääntöisesti samat kuin naisilla
- Kasvaimet usein suurempia (oireita ei tunnisteta, kasvain kasvaa aggressiivisemmin)
- Hoito sama kuin naisilla

Mikroprolaktinooma

- 31v nainen, hyperkolesterolemia
- 2/2011 lopettanut yhdistelmäpillerit, amenorrea, toivoo pian raskautta
- galaktorreaa
- 9/2011 PRL 2800 mU/l, PRLbio 2380 mU/l, TSH 1,29, korsi 344
- 12/2011 MRI: 7 mm mikroadenooma, PRL 3580 mU/l
- Cabaser 0,5 mg/vko, 6 vko:n kuluttua PRL 323 mU/l, 3 kk:n kuluttua PRL 482 mU/l
- 6 kk lääkityksestä kierto käynnistynyt
- 12/2012 MRI: 4-5 mm mikroadenooma
- toivoo raskautta, seuraava kontrolli 12/2013 (PRL, MRI)

Mikroprolaktinooma

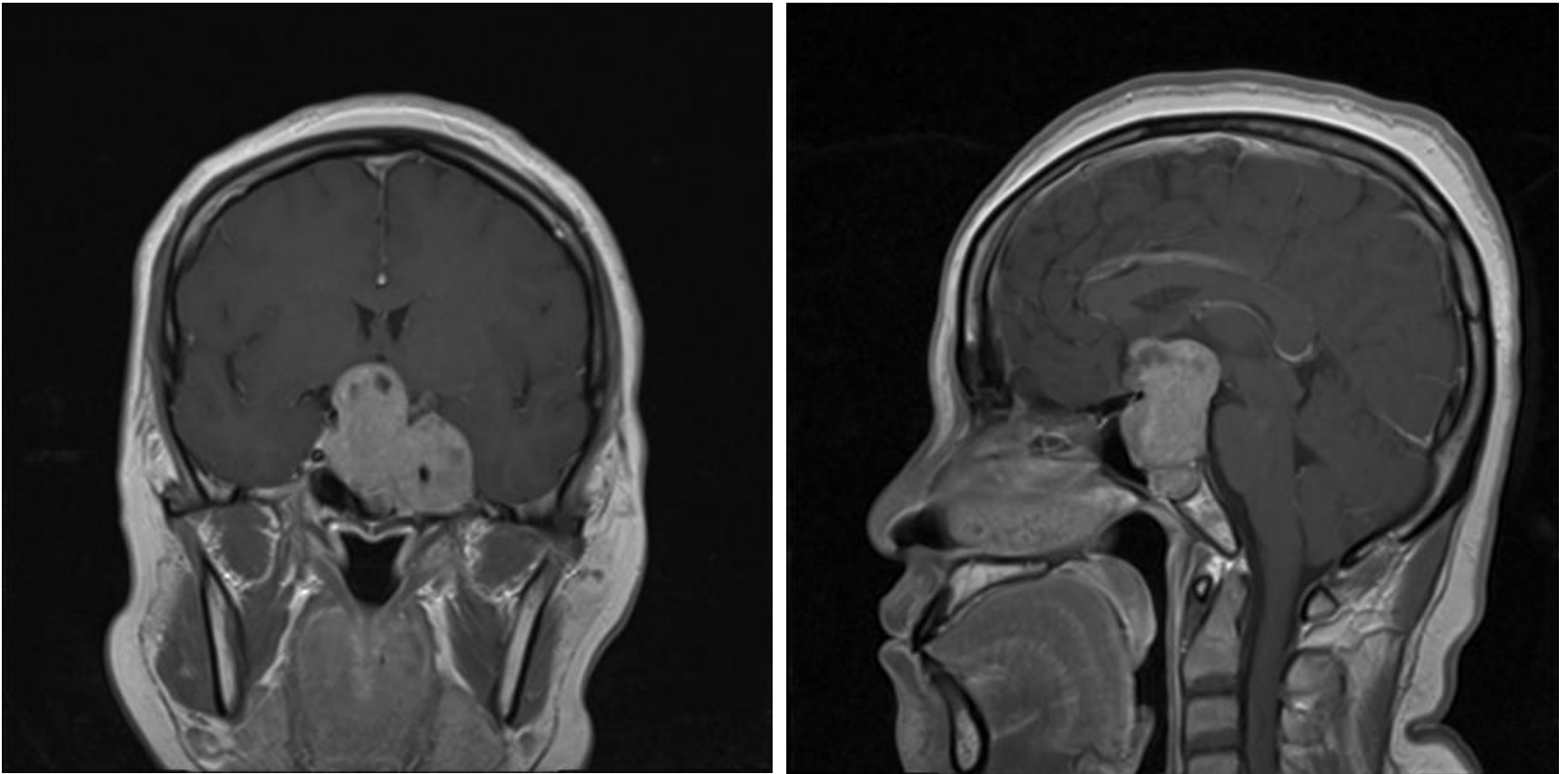




Makroprolaktinooma

- 34v. nainen, perusterve
- 10v amenorrea, nyt raskaustoive
- 2-3v kaksoiskuvia, näkökenttäpuutos, päänsärkyä, galaktorreaa
- PRL 230.000 mU/l, PRLbio 175.000 mU/l
- MRI sellan makroadenooma 5 cm
- 10/2011 Cabaser 0,5-1,0 mg/vko, 1 kk:n kuluttua PRL 179, päänsärky ja galaktorrea hävinnyt, näkö parantunut
- 3 kk lääkityksen aloituksesta kasvain MRI:ssä pienentynyt (nyt 4 x 2,8 cm), suprasellaarinen osa hävinnyt, PRL 56
- 4/2013 seuraava kontrolli

Makroprolaktinooma



Yhteenveto

- Hyperprolaktinemian oireita: vuotohäiriöt, infertiliteetti, maitovuoto (päänsärky, näköhäiriöt)
- PRL, jatkossa makroprolaktiini x1(makron osuus vakio!)
- Jos PRL yli 1000 mU/l, MRI
- Jos prolaktiinia nostava lääkitys ja PRL yli 2000 mU/l, MRI
- Primaaristi hoidoksi dopamiiniagonisti (kabergoliini)
- Oireetonta potilasta voi yleensä seurata, mutta makroprolaktinooma-potilas tarvitsee aina hoitaa
- 3-4 vuoden hoidon jälkeen voi lääkkeen kokeeksi lopettaa, jatko oireiden ja prolaktiinin perusteella, makroadenoomissa oire+MRI-seuranta (50% residivoi)

	Idiopaattinen	Mikroadenooma	Makroadenooma
LÄÄKEHOITO			
1. Vaihtoehdot ja annos			
Kabergoliini	0,5-2,0-3,5 mg/vko, tehokkain ja parhaiten siedetty		
Bromokriptiini	2,5-10 mg/vrk, eniten käyttökokemusta (raskaus)		
2. Hoidon kesto	Vähintään 3-4v	Vähintään 3-4v	3-4v/loppuikä
3. Raskaus (raskauslupa, kun PRL normaali, makroprolaktinooma pienentynyt)	Lopetus, prolaktiini 3kk imetyksen lopettamisesta	Lopetus, prolaktiini 3kk imetyksen lopettamisesta	Lopetus, jos yli vuoden lääkitys ja kasvain intrasellaarinen, MRI 4kk
4. Postmenopaus	Lopetus, jos ei maitovuotoa, PRL x1/vuosi	Lopetus, jos ei maitovuotoa, PRL x1/vuosi	Harkitse lopetusta, jos ↓50% ja PRL norm, MRI!
KIRURGIA	-	-	Lääkeresistentti
SÄDEHOITO	-	-	Lääkeresistentti tai postoperatiivisesti