

BÖLÜM 47

HİPERPROLAKTİNEMİ YÖNETİMİ

Şeyhmus TUNÇ¹

Giriş

Hiperprolaktinemi, hipotalamik-hipofiz aksın en yaygın endokrin bozukluğudur (1-3). Prolaktinoma, gebelik, primer hipotiroidi ve serum prolaktin (PRL) düzeylerini yükselten ilaçlar dışlandığında kronik hiperprolaktineminin en yaygın nedenidir (4-6).

Prolaktinomalar, hipofiz tümörlerinin yaklaşık % 40'ını oluşturan en yaygın hormon salgılayan hipofiz tümörlerdir (2, 6). Yetişkinlerde prolaktinomaların tahmini prevalansı milyonda 60-100'dür (7, 8). Yapılan bir çalışmada prolaktinomaların tüm hipofiz adenomlarının % 73, 3'ünü temsil ettiği ve kadınlarda daha yüksek prevalans (% 78, 2) olduğu bildirilmiştir (9). 20-50 yaşları arasında kadın ve erkek arasındaki oranın 1/10 olduğu tahmin edilirken, beşinci on yıldan sonra her iki cinsiyet eşit olarak etkilenmektedir (10, 11). Prolaktinomalar pediatrik ve adolesan yaşlarda nadir görülse de, bu popülasyondaki tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık yarısını oluştururlar (12). PRL salgılayan karsinomlar ise oldukça nadirdir (13).

Hiperprolaktineminin Nedenleri

A- Fizyolojik

- Gebelik, emzirme, stres, uyku, koitus, egzersiz

B- Patolojik

- Sistemik hastalıklar : Primer hipotiroidi, adrenal yetmezlik, böbrek yetmezliği, siroz, psödotosit, epileptik nöbetler
- Hipotalamik hastalıklar: Tümörler (kraniofaringjomlar, disgerminomlar, menenjiyomlar, vb.), infiltratif bozukluklar (histiyositoz, sarkoidoz, vb.), metastaz, kraniyal radyasyon, Rathke kleft kistleri vb.
- Hipofiz hastalıkları : Prolaktinomalar, akromegali, Cushing hastalığı, infiltratif bozukluklar, metastaz, lenfositik hipofizitis, Empty sella sendromu, vb.
- Nörojenik : Göğüs duvarı lezyonları (yanıklar, meme cerrahisi, torakotomi, meme ucu halkaları, herpes zoster, vb.), omurilik yaralanması (servikal ependimoma, tabes dorsalis, ekstrinsik tümörler vb.), meme stimülasyonu, vb.
- Ektopik prolaktin üretimi : Renal hücreli karsinom, over teratomları, gonadoblastoma,

¹ Uzm. Dr. Şeyhmus TUNÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü
drseyhmustunc@hotmail.com



- Bromokriptinin ilk tercih olarak kullanıldığı fakat hastanın tolere edemediği ya da serum prolaktin düzeylerinin normalleşemediği durumda kabergolin'e geçilmelidir.
- Serum prolaktin konsantrasyonları dopamin agonist tedavisi ile normale dönmeyen (ve dolayısıyla ovulasyon gerçekleşmeyen) fertilité arzusu olan laktotrof mikroadenomlu kadınlarda, klomifen sitrat veya gonadotropin tedavisi ile ovulasyon indüksiyonuna devam edilebilir.
- Laktotrof makroadenomları olan hastalar için, nörolojik bulguları ne kadar büyük veya şiddetli olursa olsun, bir dopamin agonisti ile başlangıç tedavisi önerilmelidir. Doz mikroadenomlar için olanla aynıdır (Kanıt düzeyi 1-B).
- Transsfenoidal cerrahi, dopamin agonist tedavisinin, serum prolaktin konsantrasyonunu veya makroadenomun boyutunu azaltmada başarısız olduğu veya hiperprolaktinemiye veya adenom boyutuna bağlı semptom veya belirtilerin düzelmediği hastalar için uygun bir seçenektir.
- Transsfenoidal küçültme geçirmiş ve cerrahi için kolayca erişilemeyen bir yerde önemli miktarda rezidüel adenom kalan büyük makroadenomlu hastalarda rezidüel adenomun yeniden büyümesini önlemek için radyoterapi önerilir (Kanıt düzeyi 2-C). Makroadenomlu hastaların primer tedavisi için veya mikroadenomlu hastalar için radyasyon tedavisi önerilmemektedir.
- Hiperprolaktinemiye ve hipogonadizme neden olan laktotrof mikroadenomları olan, ancak dopamin agonistlerini tolere edemeyen veya yanıt vermeyen ve gebelik istemi olmayan premenopozal kadınlarda, kemik kaybını önlemek için östradiol ve progestin replasmanını önerilebilir (Kanıt düzeyi 2-C).
- Ayrıca antipsikotik ajanlara bağlı hiperprolaktinemi ve hipogonadizmi olan hastalarda dopamin agonisti ilavesi mümkün değilse veya hiperprolaktinemiye neden olmayan tatmin

edici bir antipsikotik rejimi uygulanamıyorsa gonadal steroid replasman tedavisi kullanılabilir.

- Laktotrof adenomu olan bir kadının tedavisi, hamile kalmadan önce kendisine ve eşine kendisi ve fetus için potansiyel riskler hakkında tavsiyelerle başlamalıdır. Anne için asıl endişe adenom büyümesi iken, fetus için ana endişe bir dopamin agonistine maruz kalmaktır.
- Gebelik tespit edildikten sonra dopamin agonist tedavisinin (mikroadenomlu veya makroadenomlu kadınlar için) durdurulmasını önerilmelidir. Çünkü gebelik boyunca sürekli kullanımın güvenilirliği belirlenmemiştir (Kanıt düzeyi 2-C).
- Hamilelik sırasında, olası adenom büyümesini değerlendirmek için mikro veya makroadenomlu kadınlar her 3 ayda bir görülmelidir.
- Hipofiz MRI'de (MRI; şiddetli baş ağrıları veya görme alanı anormallikleri için yapılır) makroadenom büyümesi kanıtı olan kadınlar için, gebeliğin geri kalanında kabergolin veya bromokriptin ile tedavi önerilmelidir (Kanıt düzeyi 2-C). Bazen dopamin agonistleri başarılı olmazsa ve görüş ciddi şekilde tehlikeye atılırsa, transsfenoidal cerrahi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Vilar L, Flaseriu M, Bronstein MD. Pit falls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(1):9-22.
2. Vilar L, Naves LA, Flaseriu M. Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia (Diagnostic evaluation of hyperprolactinemia). In: Vilar L, editor. *Endocrinologia Clínica*, 6a ed. (Clinical Endocrinology, 6th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 3-14.
3. Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. p. 333-57.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88.
5. Glezer A, Bronstein MD. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2211-6.
6. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol*



- Metab Clin N Am. 2015;44(1):71-8.
7. Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. *Lancet*. 1998;352:1455-61.
 8. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005;8(1):3-6.
 9. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a crosssectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-75.
 10. Auriema R, Pivonello R, Colao A. Prolactinomas. In: Vilar L (editor). In: Vilar L, editor. *Endocrinologia Clínica*, 6a ed. (Clinical Endocrinology, 6th ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 15-29.
 11. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Di Somma C, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(3):325-31.
 12. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretsky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res*. 2009;72(4):197-205.
 13. Heaney AP. Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3649-60.
 14. Gómez F, Reyes FI, Faiman C. Nonpuerperal galactorrhea and hyperprolactinemia. Clinical findings, endocrine features and therapeutic responses in 56 cases. *Am J Med* 1977; 62:648.
 15. Schlechte J, Sherman B, Halimi N, et al. Prolactin-secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocr Rev* 1980; 1:295.
 16. Bayrak A, Saadat P, Mor E, et al. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005; 84:181.
 17. Seppälä M, Ranta T, Hirvonen E. Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency. *Lancet* 1976; 1:229.
 18. Corenblum B, Pairaudeau N, Shewchuk AB. Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstet Gynecol* 1976; 47:486.
 19. Biller BM, Baum HB, Rosenthal DI, et al. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:692.
 20. Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:698.
 21. Colao A, Di Somma C, Loche S, et al. Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:319.
 22. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 1977; 296:589.
 23. Vilar L, Czepielewski MA, Naves LA, Rollin GA, Casulari LA, Coelho CE. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. *Endocr Pract*. 2007;13(4):396-402.
 24. 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.
 25. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Kavanagh-Wright L, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70:599.
 29. Kasum M, Oreskovic S, Zec I, Jezek D, Tomic V, Gall V, et al. Macroprolactinemia: new insights in hyperprolactinemia. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(2):171-9.
 30. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:265.
 31. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(2):586-90.
 32. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med* 2020; 382:937.
 33. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:412.
 34. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR. The natural history of untreated microprolactinomas. *Fertil Steril* 1987; 48:67.
 35. Vance ML, Evans WS, Thorner MO. Drugs five years later. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984; 100:78.
 36. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012; 1:33.
 37. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:904.
 38. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2338.
 39. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2518.
 40. Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356:29.
 41. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356:39.
 42. Kleinberg DL, Boyd AE 3rd, Wardlaw S, et al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin



- or growth hormone. *N Engl J Med* 1983; 309:704.
43. US Food and Drug Administration. FDA announces voluntary withdrawal of pergolide products (March 29, 2007). <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2007/ucm108877.htm> (Accessed on August 01, 2012).
 44. Vance ML, Lipper M, Klibanski A, et al. Treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenomas with the long-acting non-ergot dopamine agonist CV 205-502. *Ann Intern Med* 1990; 112:668.
 45. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:53.
 46. Schultz PN, Ginsberg L, McCutcheon IE, et al. Quinagolide in the management of prolactinoma. *Pituitary* 2000; 3:239.
 47. Tindall GT, Kovacs K, Horvath E, Thorner MO. Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: a histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:1178.
 48. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:698.
 49. Van der Lely AJ, Brownell J, Lamberts SW. The efficacy and tolerability of CV 205-502 (a nonergot dopaminergic drug) in macroprolactinoma patients and in prolactinoma patients intolerant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:1136.
 50. Moster ML, Savino PJ, Schatz NJ, et al. Visual function in prolactinoma patients treated with bromocriptine. *Ophthalmology* 1985; 92:1332.
 51. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3574.
 52. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:286.
 53. De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:621.
 54. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, 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; 89:1704.
 55. Warfield A, Finkel DM, Schatz NJ, et al. Bromocriptine treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas may restore pituitary function. *Ann Intern Med* 1984; 101:783.
 56. Kletzky OA, Vermesh M. Effectiveness of vaginal bromocriptine in treating women with hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1989; 51:269.
 57. Leong KS, Foy PM, Swift AC, et al. CSF rhinorrhoea following treatment with dopamine agonists for massive invasive prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:43.
 58. Davis JR, Sheppard MC, Heath DA. Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. *Q J Med* 1990; 74:227.
 59. Turkalj I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 1982; 247:1589.
 60. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996; 10:333.
 61. Ricci E, Parazzini F, Motta T, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002; 16:791.
 62. Ono M, Miki N, Kawamata T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4721.
 63. Motta T, de Vincentiis S, Marchini M, et al. Vaginal cabergoline in the treatment of hyperprolactinemic patients intolerant to oral dopaminergics. *Fertil Steril* 1996; 65:440.
 64. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003; 349:2023.
 65. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3578.
 66. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27:485.
 67. Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, et al. Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:480.
 68. Van 't Verlaat JW, Croughs RJ. Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas; effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:175.
 69. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2428.
 70. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:43.
 71. Faje A, Chunharojrith P, Nancy J, et al. Dopamine Agonists Can Reduce Cystic Prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3709.
 72. Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G, et al. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 1985; 313:656.
 73. 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.
 74. Randall RV, Laws ER Jr, Abboud CF, et al. Transsphenoidal



- noidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas. Results in 100 patients. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:108.
75. 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.
 76. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, et al. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med* 1986; 81:457.
 77. 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.
 78. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:885.
 79. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:935.
 80. Van Roon E, van der Vijver JC, Gerretsen G, et al. Rapid regression of a suprasellar extending prolactinoma after bromocriptine treatment during pregnancy. *Fertil Steril* 1981; 36:173.
 81. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary* 2001; 4:179.
 82. Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, et al. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res* 2009; 107:218.