

Doporučení pro diagnostiku a management prolaktinomů

AUTOŘI: Jana Ježková, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Recenzenti: členové výboru ČES

Epidemiologie

Prolaktinomy tvoří 50 % všech pituitárních neuroendokrinních tumorů (PitNETů), dříve označovaných jako adenomy hypofýzy, u žen i mužů. U žen ve věku 25 – 44 let se vyskytují častěji než u mužů (v poměru 5:1 až 10:1), po menopauze je výskyt shodný. Poměr makroprolaktinomů a mikroprolaktinomů je 1:8 u žen a 4:1 u mužů.

Mikroadenomy (< 10 mm v největším průměru) vzácně rostou do velikosti makroadenomu (≥ 10 mm v průměru). Makroprolaktinomy, především u mužů, mají rozdílné klinické chování a vyžadují častější sledování. Gigantické prolaktinomy (makroprolaktinomy > 40 mm) jsou vzácné.

Patofyziologie – molekulárně patogenetické mechanismy

Většina prolaktinomů je sporadického původu. Familiární formy jsou vzácné a vyskytují se obvykle v rámci syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie typu 1 (MEN 1).

Vyšetření zárodečné mutace v genu *MEN 1* je doporučeno u pacientů s rodinou anamnézou hypofyzárních adenomů a u pacientů s makroprolaktinomy ve věku < 30 let.

Poznámka: Výskyt v rámci FIPA (Familiar Isolated Pituitary Adenoma) je velmi vzácný, a proto není doporučeno vyšetření patogenních variant genu *AIP*. Upřesnění k indikaci vyšetření *MEN 1* genu je v „Doporučení pro sledování pacientů se syndromem mnohočetné endokrinní neoplazie typu 1 (MEN 1)“ ČES.

Klinická manifestace

Příznaky hyperprolaktinémie u žen: oligo- nebo amenorea (85 – 90 %), galaktorea (84 %), infertilita, u mužů: snížení libida, erektilní dysfunkce, gynekomastie, infertilita, u obou pohlaví osteopenie až osteoporóza.

Příznaky útlaku okolních struktur (u makroprolaktinomů): bolest hlavy, hypopituitarismus, výpady zorného pole, pokles zrakové ostrosti, dvojité vidění.

Kdy je indikováno stanovení hladiny prolaktinu

Nález selární expanze zjištěné při zobrazovacím vyšetření.

Galaktorea po vyloučení fyziologické příčiny.

Snížení libida anebo infertilita, u žen porucha menstruačního cyklu nebo amenorea, u mužů erektilní dysfunkce anebo hypogonadotropní hypogonadismus.

Hyperprolaktinémie

Praktická doporučení

Pokud je sérová hodnota prolaktinu zvýšena méně než 5násobně nad horní limit normy (ULN), pak je doporučen opakovaný odběr.

Při podezření na zvýšení prolaktinu v důsledku stresu je doporučen opakovaný odběr krve z kanyly.

Vždy je nezbytné vyloučit farmakologicky indukovanou hyperprolaktinémii.

Primární hypotyreóza, renální insuficience a jaterní selhání jsou příčinou mírné hyperprolaktinémie.

Vyloučení gravidity jako příčiny hyperprolaktinémie.

Hyperprolaktinémie se vyskytuje i za fyziologických stavů, může být indukovaná farmakologicky nebo je patologická hyperprolaktinémie způsobená jinou příčinou než prolaktinomem.

Příčiny hyperprolaktinemie

Fyziologické

Gravidita, stimulace (dráždění) prsů a bradavek, stres, spánek, pohlavní styk

Patologické

Poškození hypofyzární stopky (infundibula)

Adenomy, kraniofaryngeomy, cysty Rathkeho výchlípky, meningeomy, germinomy, metastázy do hypothalamu nebo hypofýzy, granulomatózní a infiltrativní procesy (sarkoidóza, histiocytoza X), cévní příčiny, ozáření hypofýzy anebo mozku, operace v sellární oblasti, intrakraniální hypotenze, trauma (závažné poranění mozku)

Onemocnění hypofýzy

Prolaktinom, akromegalie, syndrom prázdného sedla, plurihormonální adenomy, tyreotropinomy, lymfocytární hypofyzitida

Jiná onemocnění

Ektopická sekrece prolaktinu (renální buněčný karcinom, gonadoblastom, ovariální teratom, perivaskulární epiteloidní buněčný tumor)
Primární hypotyreóza
Chronické renální selhání
Cirhóza jater
Epileptické paroxysmy
Malnutrice
Mentální anorexie
Onemocnění hrudní stěny

Genetické

Inaktivující mutace v genu pro prolaktin (PRLR)

Farmakologické

Dopaminergní antagonisté

Fenothiaziny (chlorpromazin, perfenazin), butyrofenony (haloperidol), thioxanthy, metoklopramid, domperidon, alizaprid

Inhibitory syntézy dopaminu

Methyldopa

Cholinergní agonisté

Fysostigmin

Antihypertenziva

Verapamil

Antiepileptika

Fenytoin

Neuroleptika

Chlorpromazin, risperidon, promazin, promethazin, trifluoperazin, flufenazin, butaperazin, perfenazin, tietylperazin, thioridazin, haloperidol, pimozid, thiothixen, molindon

Opiody a agonisté opioidů

Heroin, metadon, apomorfin, morfin

Antidepresiva

Tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Poznámky:

Při poškození hypofyzární stopky dosahují hodnoty prolaktinu až 6násobného zvýšení nad horní hranici normy.

Hyperprolaktinemie indukovaná farmakologicky je obvykle $< 150 \mu\text{g/l}$ (3000 mIU/L). K průkazu je doporučeno přerušení podávání daného farmaka nebo podávání jiného přípravku s obdobným účinkem, který nezpůsobuje hyperprolaktinemii. Hladiny prolaktinu se normalizují v průběhu 72 hod.

Hladiny prolaktinu obvykle korelují s velikostí prolaktinomu. Hladiny PRL se u mikroprolaktinomů pohybují v rozmezí 50 až $150 \mu\text{g/l}$, u makroprolaktinomů bývají $> 100 \mu\text{g/l}$, u větších makroprolaktinomů $> 250 \mu\text{g/l}$.

Biochemické stanovení prolaktinu (PRL)

Prolaktin je obvykle stanovován pomocí imunoanalytických metod, které jsou kalibrovány podle WHO 84/500 mezinárodní standardy obsahující 23 kDa monomer lidského prolaktinu. Horní hranice normy je vyšší u žen než u mužů. V závislosti na použité metodě jsou výsledky udávány v rozdílných jednotkách ($1 \mu\text{g/l} = 21,2 \text{ mIU/l}$).

Praktická doporučení

Při změření zvýšené hodnoty PRL nad horní hranici detekce je doporučeno ředění vzorku k získání přesné hodnoty (důležité pro další sledování účinku DA).

Vyšetření makroprolaktinémie je doporučeno u klinicky asymptomatických (bez příznaků hyperprolaktinémie) pacientů s mírně zvýšenými hodnotami prolaktinu ($< 200 \mu\text{g/l}$).

U pacientů proměnlivými klinickými symptomy a kolísavými hladinami prolaktinu je doporučeno vyloučit příjem biotinu nebo přítomnost heterofilních nebo lidských protilátek proti zvířecím proteinům, protože mohou vést k nesprávným laboratorním výsledkům.

U pacientů s objemnými makroadenomy s typickými příznaky hyperprolaktinémie a současně normálními nebo lehce zvýšenými hladinami prolaktinu je doporučeno opětovné měření po naředění 1:100 k vyloučení „hook efektu“.

Makroprolaktinémie

Monomer prolaktinu o molekulové hmotnosti 23 kDa tvoří cca 80 % prolaktinu v cirkulaci, dále jsou přítomny formy o vysoké molekulové hmotnosti: „big prolactin“ (40 – 60 kDa) a „big-big prolactin“ ($> 150 \text{ kDa}$). Makroprolaktinémie – stav, při kterém převažují formy PRL o vysoké molekulové hmotnosti, představuje problém při imunoanalýze, protože interferuje se stanovením monomerického prolaktinu. Makroprolaktinémie se vyskytuje u 10 – 25 % jedinců s hyperprolaktinemií. Tato forma prolaktinu obvykle nemá žádnou nebo sníženou biologickou účinnost. K potvrzení makroprolaktinu se provádí precipitace s polyethylenoglykolem.

„Hook efekt“

U většiny v současné době používaných imunoanalytických metod (dvoukrokové metody) k „hook efektu“ nedochází. U jednokrokových metod může dojít k vysycení protilátek vysokými sérovými koncentracemi prolaktinu s následným změřením normálních nebo mírně zvýšených hladin prolaktinu. Při „hook efektu“ může být prolaktinom mylně diagnostikován jako afunkční makroadenom hypofýzy. K vyloučení tohoto efektu je doporučeno ředění séra alespoň 1:100 s následným změřením prolaktinu či užití jiné analytické metody.

Zobrazovací vyšetření

Magnetická rezonance selární oblasti (MR)

Při podezření na prolaktinom (u pacientů s prokázanou hyperprolaktinemií po vyloučení jiné (nehypofyzární) příčiny) je indikováno vyšetření MR selární oblasti. CT se používá pouze v případě kontraindikace MR.

Pro (vstupní) diagnostiku prolaktinomu je doporučeno provedení dynamické MR mozku s podáním kontrastní látky – gadolinia.

Při kontrolních vyšetřeních je vhodné zvážit indikaci MR vyšetření s podáním kontrastní látky versus nativní MR s ohledem na diagnostický přínos.

Kontrolní MR mozku

U mikroprolaktinomů je kontrolní MR doporučena obvykle s odstupem 1 roku po zahájení léčby dopaminergními agonisty (DA) a před zvažovaným přerušením léčby DA.

U makroadenomů je kontrolní MR vhodná s odstupem 3 – 6 měsíců po zahájení léčby DA. Načasování MR je závislé na velikosti adenomu, vztahu k chiasma optikum a odpovědi hladiny PRL na léčbu DA. Nález na MR (změna velikosti adenomu) v odstupu 3–6 měsíců po zahájení léčby predikuje dlouhodobou odpověď.

Načasování/četnost dalších/kontrolních MR se opírá o hodnocení klinického stavu, výsledky hormonálních vyšetření a nálezy předcházejících MR (častější MR u farmakorezistentních prolaktinomů, agresivních prolaktinomů).

U pacientů s mikroadenomy a makroadenomy dobře odpovídajícími na léčbu DA (dosažení normoprolaktinémie a signifikantní zmenšení velikosti adenomu) není nutné opakovat MR po kontrolním vyšetření provedeném s odstupem 1 roku po zahájení léčby.

Změna/zhoršení klinického stavu (bolest hlavy, zhoršení zraku, galaktorea) anebo nově vzniklá porucha funkce hypofýzy anebo nový vzestup hladin prolaktinu je indikací k provedení MR.

Pokud při léčbě DA nedojde ke zmenšení velikosti makroadenomu a hodnoty prolaktinu před zahájením léčby jednoznačně nesvědčí pro prolaktinom (PRL 100–250 µg/l), pak se jedná s vysokou pravděpodobností o afunkční adenom (pseudoprolaktinom). Hyperprolaktinémie vzniká v důsledku útlaku hypofyzární stopky.

Příznaky apoplexie jsou indikací k provedení urgentní MR.

Vyšetření MR při kojení je možné bez zvláštních opatření, je nerizikové.

V graviditě se MR provádí vždy bez podání kontrastní látky. Indikací jsou příznaky svědčící pro růst/zvětšení adenomu (silné bolesti hlavy, změny zraku) nebo apoplexii.

Léčba

U většiny pacientů s prolaktinomy je metodou volby medikamentózní léčba dopaminergními agonisty. K dalším léčebným možnostem patří neurochirurgická operace a radioterapie, nejčastěji stereotaktická radiochirurgie.

Medikamentózní léčba

Praktická doporučení

Medikamentózní léčba DA je velmi účinná a představuje metodu první volby.

V léčbě prolaktinomů je kabergolin dopaminergním agonistou první volby.

U mikroprolaktinomů a dobře ohraničených makroprolaktinomů (Knosp stupeň 0 a 1) je vysoká úspěšnost chirurgické léčby (na specializovaných pracovištích) a je proto možné zvážit neurochirurgickou operaci jako alternativu dlouhodobé medikamentózní léčby.

U prolaktinomů Knosp stupeň > 2 je doporučena léčba dopaminergními agonisty.

Před zahájením léčby DA je vhodné pacienta informovat o nutnosti dlouhodobé léčby DA.

Cílem léčby prolaktinomů je normalizace hladin prolaktinu, zmenšení velikosti adenomu a úprava hypogonadismu.

Normalizace prolaktinémie vede k úpravě hypogonadismu (až u 60 % mužů a výrazně častěji u žen), fertility a k vymizení galaktorey.

Zmenšení velikosti makroprolaktinomu je často spojené se zlepšením nebo vymizením příznaků z útlaku okolních struktur (útlak optických nervů, parézy okohybných nervů, porucha funkce hypofýzy).

Doporučení pro medikamentózní léčbu

U pacientek/pacientů s mikroprolaktinomy nebo s idiopatickou hyperprolaktinemií bez klinických příznaků hyperprolaktinémie je doporučeno pouze sledování s pravidelnými kontrolami hladin prolaktinu.

U pacientek s mikroprolaktinomy se symptomatickou hyperprolaktinemií je indikovaná léčba dopaminergními agonisty.

U premenopauzálních žen s mikroprolaktinomy neplánujících graviditu je alternativní léčebnou možností podávání hormonální substituční léčby k úpravě hypogonadismu.

U pacientů s makroadenomy je nezbytná léčba dopaminergními agonisty. Léčba DA je primární léčbou i u pacientů s makroprolaktinomy s útlakem chiasmatu a výpadky zorného pole.

Doporučení pro léčbu hypogonadismu

U pacientů s hypogonadismem přetrvávajícím déle než 6 měsíců po zahájení léčby dopaminergními agonisty je vhodné zvážit substituční léčbu androgeny.

Substituční léčba je spojena rizikem růstu (makro)adenomu (aromatizace testosteronu na estradiol – snížení účinku dopaminergních agonistů). S ohledem na toto riziko je zvláště u objemných adenomů doporučeno podávání krátce působících přípravků testosteronu.

Po dosažení normoprolaktinémie je vhodné opětovné zhodnocení funkce gonadotropní osy. K úpravě hypogonadismu může dojít s časovou prodlevou, proto je doporučeno vyšetření s odstupem 6 měsíců pro dosažení normoprolaktinémie.

U pacientů s normoprolaktinemií při léčbě DA a přetrvávajícím hypogonadotropním hypogonadismem je k obnově fertility indikováno podávání gonadotropinů.

Osteopenie/osteoporóza

Vyšetření DXA (duální rentgenová absorpciometrie) je doporučeno u pacientů s prolaktinomy a dlouhodobým hypogonadismem (> 6 měsíců) nebo dalšími rizikovými faktory osteoporózy (menopauza, zlomeniny obratlů). Léčba vychází z guidelines pro léčbu osteoporózy.

Dopaminergní agonisté

V léčbě hyperprolaktinémie a prolaktinomů jsou k dispozici 3 přípravky: kabergolin, bromokriptin a quinagolide.

Kabergolin je doporučen jako přípravek první volby v léčbě prolaktinomů. Jedná se o nejúčinnější a nejlépe tolerovaný přípravek ze skupiny DA.

Kabergolin je obvykle podáván v dávkách 0,5 – 3,5 mg týdně, bromokriptin v dávce 2,5 – 15 mg denně a quinagolide v dávce 75 – 300 µg denně.

S ohledem na dosažení dobré tolerance léčby DA je nutné podávání léku ve vzestupných dávkách, po jídle, zpravidla na noc.

Dávky DA potřebné k normalizaci hladin prolaktinu jsou variabilní a upravují se podle klinického účinku a hladin prolaktinu. U makroprolaktinomů je většinou potřebné použít vyšší dávky DA.

U prolaktinomů dobře reagujících na léčbu DA („rychlí respondéři“) dochází k největšímu poklesu hladin prolaktinu a zmenšení velikosti adenomu v průběhu prvních 6 měsíců léčby.

Při léčbě kabegolinem je dosaženo normoprolaktinémie a zmenšení velikosti až u 95 % mikroprolaktinomů a 80 % makroprolaktinomů.

Nežádoucí účinky dopaminergních agonistů

Před zahájením léčby DA má být pacient informován o možných nežádoucích účincích.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří nauzea, zvracení, posturální hypotenze, slabost, točení hlavy. Mohou se vyskytovat i bolesti hlavy, kongesce nosní sliznice, Raynaudův fenomén nebo psychické změny, manifestace psychóz nebo impulzivní poruchy chování (impulse control disorders – ICDS).

K impulzivním poruchám patří patologické hráčství, hypersexualita, nutkavé nakupování nebo příjem potravy (přejídání). Tyto poruchy především hypersexualita jsou častější u mužů, nejsou závislé na dávce dopaminergních agonistů. Poruchy ustupují po přerušení podávání DA.

Chlopenní vady

Kabergolin má vysokou vazebnou afinitu k serotoninovému 2B receptoru, který se nachází na srdečních chlopních, jehož aktivace má proliferační a mitogenní účinky.

Riziko vzniku klinicky manifestní chlopenní vady při léčbě kabergolinem v dávce ≤ 2 mg týdně je velmi nízké.

Doba léčby ani kumulativní dávka kabergolinu neovlivňují riziko vzniku chlopenních vad.

Echokardiografické vyšetření je doporučeno před zahájením léčby nebo v průběhu prvních měsíců léčby DA, pokud je předpokládána dlouhodobá léčba vyššími dávkami DA (> 2 mg týdně). Cílem je diagnostikovat preexistující patologické změny na srdečních chlopních.

U pacientů léčených kabergolinem v dávce > 2 mg týdně je doporučeno provádět opakované echokardiografické vyšetření v intervalu 2 – 3 let.

U pacientů léčených kabergolinem v dávce ≤ 2 mg týdně je doporučeno provádět opakované echokardiografické vyšetření v intervalu 5 – 6 let.

U pacientů léčených kabergolinem v dávce < 1mg týdně není potřebné echokardiografické vyšetření provádět, pokud nejsou přítomny klinické příznaky chlopenní vady.

Přerušení podávání dopaminerních agonistů

Po přerušení podávání dopaminerních agonistů je dlouhodobé remise normoprolaktinémie dosaženo u 20 – 30 % pacientů.

Faktory predikující úspěšné vysazení DA jsou: normoprolaktinémie při podávání nízké dávky DA (0,25 – 0,5 mg týdně), doba trvání léčby > 2 roky a významná změna velikosti adenomu. Nejvyšší pravděpodobnost remise je u neinvazivních, malých adenomů (optimálně průměr adenomu menší než 3 mm).

Po přerušení podávání kabergolinu je nutné dlouhodobé sledování – častější stanovení prolaktinu (3–4x) v prvním roce po přerušení, dále 1x ročně nebo při rozvoji příznaků hyperprolaktinémie

Při relapsu hyperprolaktinémie je indikováno opětovné zahájení podávání kabergolinu.

Operační léčba

Indikace pro neurochirurgickou léčbu prolaktinomů

Akutní komplikace – likvorea nebo apoplexie s příznaky útlaku okolních struktur.

Rezistence nebo intolerance medikamentózní léčby.

Cystické prolaktinomy s tlakem na chiasma a s příznaky útlaku zrakové dráhy.

Symptomatický růst adenomu (prolaktinomu) v graviditě refrakterní na medikamentózní léčbu.

Výsledky neurochirurgické léčby mikroprolaktinomů a dobře ohraničených makroprolaktinomů (Knosp stupeň 0 a 1) provedené zkušeným neurochirurgem na specializovaném pracovišti jsou srovnatelné s výsledky léčby DA. Na základě dat z metaanalýz je při hodnocení výsledků po ≥ 12 měsících po operačním výkonu, resp. léčbě DA dosaženo remise u 86 % pacientů po resekci adenomu a 96 % pacientů léčených DA. Neurochirurgická léčba (pro výše definovanou skupinu pacientů) může být zvážena a konzultována jako alternativní možnost k primární léčbě dopaminerními agonisty.

Výskyt neurochirurgických perioperačních a postoperačních komplikací je u mikroprolaktinomů nízký < 3 %.

Výsledky neurochirurgické (transsfenoidální) operace jsou ovlivněny zkušeností neurochirurga a indikací. Nepřítomnost propagace adenomu do kavernózního splavu a předoperační hladiny PRL < 200 µg/l jsou faktory spojené s vyšší pravděpodobností dlouhodobé remise.

Při hodnocení dat z prací publikovaných v letech 2005 – 2021 bylo po neurochirurgickém operačním výkonu dosaženo normoprolaktinémie u 82 % neselektovaných mikroprolaktinomů a 44 % neselektovaných makroprolaktinomů.

Radioterapie

Radiační léčba, nejčastěji stereotaktická radioterapie, je doporučena u farmakorezistentních prolaktinomů, pokud není možný operační výkon (lokalizace v kavernózním splavu), u agresivních nebo maligních prolaktinomů. Další možnou indikací je intolerance dopaminergních agonistů.

Doba nástupu účinku ve smyslu ovlivnění hormonální nadprodukce (dosažení normoprolaktinémie) je dlouhá (v řádu let) a léčba může být spojena s rozvojem nežádoucích účinků (hypopituitarismus, neuropatie optického nebo kraniálních nervů).

Specifické situace (Prolaktinomy v graviditě)

Praktická doporučení

V graviditě není doporučeno stanovení prolaktinu – není přínosné.

V graviditě je možné podávat kabergolin, pokud je léčba DA indikovaná.

Při rozvoji příznaků růstu adenomu (silné bolesti hlavy, porucha zorného pole) v graviditě je indikováno provést magnetickou rezonanci (bez podání kontrastní látky).

V graviditě je riziko růstu mikroprolaktinomu 2,4 %, makroprolaktinomu léčeného operací nebo radioterapií před graviditou 4,7 % a makroadenomem bez předcházející léčby 21 %.

U žen se mikroprolaktinomy se léčba dopaminergními agonisty v graviditě (ihned po zjištění gravidity) přerušuje.

U žen s makroprolaktinomy je potřebné postupovat individuálně. Koncepti je vhodné plánovat až po dosažení významného zmenšení velikosti adenomu.

U makroprolaktinomů se o podávání DA v graviditě rozhoduje na základě velikosti adenomu a vztahu k okolním strukturám, zejména optickým nervům. Pokud je léčba DA v průběhu gravidity indikována, pak je obvykle vynechána v 1. trimestru a opětovně zahájena na počátku 2. trimestru gravidity.

Signifikantní růst prolaktinomu v graviditě je indikací k opětovnému podávání DA, event. neurochirurgické operaci při selhání medikamentózní léčby.

Kontrolní klinické vyšetření je doporučeno v každém trimestru gravidity, u žen s makroadenomy včetně očního vyšetření s perimetrem.

Kojení obvykle není kontraindikované. K nástupu laktace je nutné přerušení podávání kabergolinu alespoň 2 týdny před porodem.

Rezistence k dopaminergním agonistům, agresivní a maligní prolaktinomy

Rezistence k DA je definována jako stav, kdy při podávání standardních dávek dopaminergních agonistů (bromokryptin v dávce 7,5 – 10 mg denně nebo kabergolin v dávce 2 mg týdně) po dobu 6 měsíců nedochází k normalizaci hladin prolaktinu a ≥ 30 % zmenšení velikosti adenomu nebo jako stav, kdy se při maximálně tolerovaných dávkách DA nepodaří dosáhnout normalizace hladiny PRL a ≥ 50 % zmenšení velikosti adenomu. Rezistence k DA se vyskytuje u 10 % mikroprolaktinomů a 18 % makroprolaktinomů.

Častěji se vyskytuje u mužů, mladých jedinců a adenomů s invazivním chováním.

Agresivní nádory hypofýzy jsou adenomy hypofýzy (Pituitary Neuroendocrine Tumors), které vykazují radiologickou invazivitu a neobvykle rychlý růst nádoru, případně klinicky významný růst i přes optimální standardní léčbu.

Maligní prolaktinomy – karcinomy hypofýzy jsou charakterizovány přítomností metastáz v centrálním nervovém systému nebo vzdálených metastáz. Léčba se řídí doporučením European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas a je řízena multidisciplinárním týmem.

Cystické prolaktinomy

Cystické prolaktinomy (cystická složka tvoří > 50 % objemu adenomu) dobře reagují na léčbu dopaminergními agonisty, jedná se o doporučenou léčbu první volby. Výjimkou jsou cystické prolaktinomy s tlakem na chiasma a s příznaky útlaku zrakové dráhy, u kterých je indikován operační výkon.

U cystických makroprolaktinomů bývají hladiny prolaktinu nižší (50 – 150 µg/l) ve srovnání se solidními prolaktinomy obdobné velikosti. Často může být obtížné rozlišit prolaktinomy od jiných afunkčních cystických lézí, u kterých je hyperprolaktinémie způsobena útlakem hypofyzární stopky.

Gigantické prolaktinomy

Gigantické prolaktinomy jsou makroadenomy > 40 mm v největším rozměru s výraznou supraselární propagací, s vysokými hladinami prolaktinu (obvykle > 1000 µg/l) bez kosekrece dalších hypofyzárních hormonů. Jsou vzácné a vyskytují se častěji u mužů než u žen v poměru 9:1. Po stránce klinické se mohou projevovat i neurologickými komplikacemi z útlaku okolních struktur (parézy hlavových nervů, epilepsie, hydrocefalus či exoftalmus).

Gigantické prolaktinomy obvykle dobře reagují na medikamentózní léčbu. DA jsou léčbou volby. U většiny pacientů dochází ke zlepšení neurologických symptomů, signifikantnímu zmenšení velikosti adenomu a normalizaci prolaktinémie (až v 70 %). Operace je indikována pouze v případě rozvoje likvorey, apoplexie nebo progresu velikosti při léčbě DA.

Adenomy hypofýzy (PitNETy) se smíšenou sekrecí prolaktinu a růstového hormonu

U pacientů s hyperprolaktinemií má být stanoveno IGF 1 k vyloučení nadprodukce růstového hormonu. Klinické příznaky akromegalie nemusí být zjevné, mohou být mírné a rozvinout se v čase. Léčba akromegalie (adenomu hypofýzy (PitNETu)) s nadprodukcí růstového hormonu vyžaduje odlišný přístup a řídí se doporučením pro diagnostiku a léčbu akromegalie.

Prolaktinomy u dětí a adolescentů

Prolaktinomy jsou u dětí a adolescentů relativně vzácné. Ke klinickým příznakům patří opožděná puberta, porucha růstu, porucha menstruačního cyklu zahrnující primární nebo sekundární amenoreu, galaktorea, gynekomastie. U dětí a adolescentů je vždy indikováno genetické vyšetření (zárodečné mutace *AIP*, *MEN 1*, *MAX*, *SDHA/B/C/D*). Diagnostika a management prolaktinomů u dětí a adolescentů vychází ze specifických pediatrických doporučení.

Psychiatrická onemocnění

Před zahájením podávání antipsychotik je doporučeno stanovení prolaktinu. Hyperprolaktinémie se vyskytuje u 30 – 75 % pacientů léčených antipsychotiky a dosahuje až 10násobného zvýšení nad horní hranici normy. Při symptomatické hyperprolaktinémii je doporučeno snížení dávky nebo změna přípravku na antipsychotikum, které nevede k hyperprolaktinémii (aripiprazol). Po přerušení podávání antipsychotik dochází k normalizaci hyperprolaktinémie v průběhu 48 – 96 hod. Při léčbě antipsychotiky je MR indikovaná při > 10násobném zvýšení hodnot prolaktinu. Pacienty s mikroprolaktinomy je možné sledovat a podávat substituční léčbu k úpravě hypogonadismu, u makroadenomů je doporučena léčba DA.

Menopauza

Léčba asymptomatických mikroprolaktinomů není v menopauze indikovaná. Léčba makroprolaktinomů se řídí podle standardních doporučení a je zaměřena na kontrolu velikosti adenomu.

Riziko karcinomu prsu není u žen s prolaktinomy v menopauze zvýšeno.

Literatura:

1. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology* 2023; 19: 722–740.
2. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, et al. Approach to the Patient With Prolactinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2023; 108(9):2400–2423.
3. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*. 2019; 33(2):101290.
4. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):20–27.
5. Korbonits M, Blair JC, Boguslawska A, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: Part 2, specific diseases. *Nature Reviews Endocrinology* 2024; 20: 290–309.

CZ-NONT-00317