

Υπερπρολακτιναιμία - Προλακτίνωμα

Ανδρομάχη Βρυωνίδου, Νικόλαος Κλωνάρης

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προλακτίνη, ίσως αποτελεί την πιο οικεία προς τους ενδοκρινολόγους ορμόνη, αλλά ταυτόχρονα και την πιο «μυστηριώδη», γιατί γνωρίζουμε ελάχιστα για τις δράσεις και το ρόλο της στη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Η μόνη τεκμηριωμένη γνώση είναι η επίδραση της υπερπρολακτιναιμίας στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, όπως αυτή περιγράφηκε από τον Ιπποκράτη (460-370 π.Χ).

«Ἦν γυνή μὴ κύουσα, μηδὲ τετοκυῖα, γάλα ἔχη, ταύτη τὰ καταμήνια ἐκλέλοιπεν»

Σε αυτή την ανασκόπηση θα αναφερθούν τα ειδικά χαρακτηριστικά, η ρύθμιση και οι δράσεις της προλακτίνης, θα γίνει λεπτομερής ανάλυση των αιτιών που οδηγούν σε περίσσεια αυτής (υπερπρολακτιναιμία) καθώς και της αντιμετώπισης των προλακτινωμάτων σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες. Τέλος, θα αναφερθούν οι μελλοντικές θεραπείες που στοχεύουν τις υποκείμενες μοριακές βλάβες που ενέχονται στην ογκογένεση των προλακτινωμάτων.

2. ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ

2.1. Δομή

Η προλακτίνη (PRL) είναι η πρώτη από τις ορμόνες της υπόφυσης που αναγνωρίστηκε πριν από 80 χρόνια περίπου. Πρόκειται για μία πολυπεπτιδική ορμόνη η οποία αποτελείται από 198 αμινοξέα και η δομή της παρουσιάζει μικρή ομολογία με την αυξητική ορμόνη (GH) και το ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο (hPL). Στην κυκλοφορία ανευρίσκονται ποικίλες μετα-μεταγραφικές μορφές και κάθε μορφή έχει διαφορετική ανοσοδραστικότητα και βιοδραστικότητα. Από την ολική PRL που προσδιορίζεται στον ορρό και κατά σειρά βιοδραστικότητας, η απλή (little PRL = 23kD) αποτελεί το 60-90%, η μεγάλη (big PRL = 50 kD) το 15-30% και η μεγάλη-μεγάλη (big-big PRL = 150 kD) το 5-15%. Από τις χημικά τροποποιημένες μορφές, η φωσφορυλιωμένη αποτελεί το 5-30% της εκκρινόμενης από την υπόφυση PRL και η γλυκοζυλιωμένη μορφή με MB 25 kD αποτελεί την κυρίαρχη μορφή PRL κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης^{1,2}.

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την PRL βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6, στην εστία που

βρίσκεται και το γονίδιο του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA), χωρίς ακόμα να έχει αποσαφηνιστεί η σημασία αυτής της γειννίασης, εφόσον υπάρχει.

2.2. Σύνθεση και έκκριση

Συντίθεται κυρίως στα λακτοτρόπα κύτταρα τα οποία αποτελούν περίπου το 20-50% των κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης αλλά και τοπικά σε πολλούς άλλους ιστούς όπως ο μαστός, η μήτρα, ο πλακούντας, ο προστάτης, το ΚΝΣ, τα λιποκύτταρα και τα Τ-λεμφοκύτταρα. Εμφανής υπερπλασία των λακτοτρόπων κυττάρων αναπτύσσεται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων τριμήνων της εγκυμοσύνης και των πρώτων μηνών της γαλουχίας. Αυτές οι προσωρινές αλλαγές στο λακτοτρόπο κυτταρικό πληθυσμό επάγονται από τα οιστρογόνα³.

Η έκκριση της PRL γίνεται κατά ώσεις και η μέγιστη εκκριτική αιχμή της παρατηρείται από τις 4:00 π.μ. έως τις 6:00 π.μ. (στη φάση REM του ύπνου). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι περίπου 50-60 λεπτά.

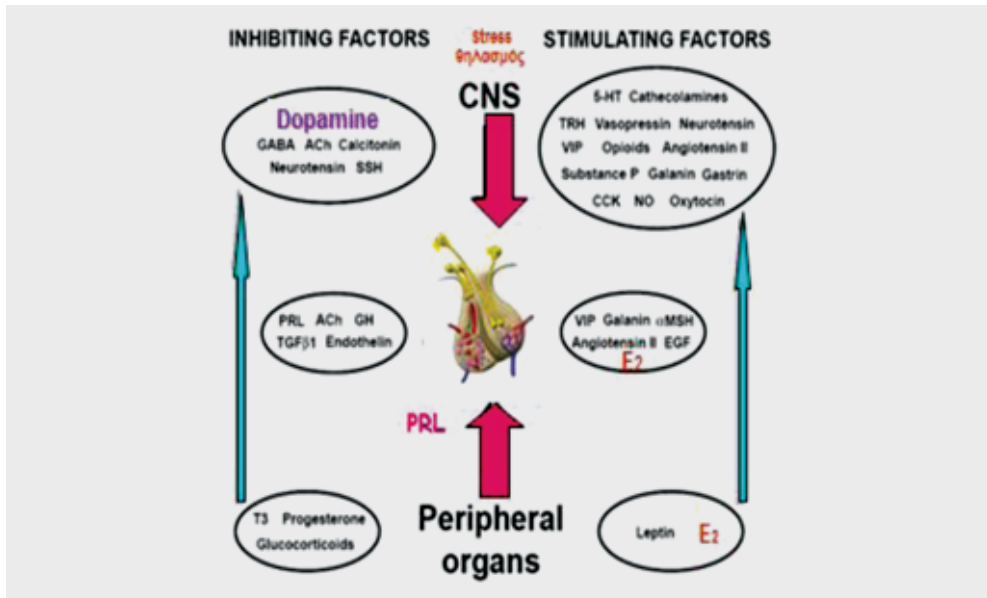
Η ρύθμιση της έκκρισης της PRL είναι πολύπλοκη γιατί σε αυτή εμπλέκονται πολλές ουσίες περιλαμβανομένων νευρομεταβιβαστών, νευροπεπτιδίων, μεταβολικών υποστρωμάτων και συστηματικών ορμονών. Ο κύριος όμως ρυθμιστής είναι το ντοπαμινεργικό σύστημα. Η ντοπαμίνη μέσω του φλεβικού πυλαίου συστήματος, μεταφέρεται από τον υποθάλαμο στην υπόφυση και αναστέλλει τη σύνθεση και την απελευθέρωση της PRL μέσω των D2 υποδοχέων της που βρίσκονται σε αφθονία στα λακτοτρόπα κύτταρα. Αυτή η οδός δράσης ερμηνεύει την αύξηση της προλακτίνης που παρουσιάζεται μετά από διατομή ή παρεκτόπιση του μίσχου της υπόφυσης¹.

Τα πιο σημαντικά φυσιολογικά ερεθίσματα είναι ο θλασμός, ο ύπνος, η άσκηση και το στρες. Από τις ορμόνες, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και η TRH ασκούν διεγερτική δράση ενώ η σωματοστατίνη, τα γλυκοκορτικοειδή και οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν ανασταλτική δράση (Σχήμα 1).

2.3. Δράσεις

Η δράση της PRL ασκείται μέσω των υποδοχέων της σε διάφορους ιστούς όπως ο μαστός, οι ωθήκες, οι όρχεις, το ενδομήτριο, ο προστάτης, το ήπαρ και ο εγκέφαλος. Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί στα διάφορα είδη περίπου 300 δράσεις και κύτταρα-στόχοι της αλλά παραμένει ακόμα αναπάντητο το ερώτημα ποιές από αυτές έχουν σημασία στον άνθρωπο. Σε αυτό το κενό γνώσεων συμβάλλει το γεγονός ότι δεν έχει ακόμα αναγνωριστεί καμιά γενετική νόσος που να σχετίζεται με μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν την PRL ή τους υποδοχείς της. Επομένως δεν υπάρχει ένα καθορισμένο κλινικό πρότυπο με μεμονωμένη ανεπάρκεια της PRL που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση των δράσεων που εξαρτώνται ή τροποποιούνται από την PRL^{3,4}.

Κύρια δράση της PRL είναι η προετοιμασία του μαστού και η επαγωγή και διατήρηση της έκκρισης γάλακτος μετά τον τοκετό. Κατά την κύηση, συμβάλλει στην ομοιοστασία του εμβρύου και τη μείωση της ανοσολογικής απάντησης της μητέρας. Η δράση της στο αναπαραγωγικό σύστημα γίνεται εμφανής όταν υπάρχει υπερπρολακτιναιμία. Στις γυναίκες αναστέλλει την ωχρινοποίηση των κοκκιωδών κυττάρων



Σχήμα 1. Παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση της προλακτίνης.

και τη στεροειδογένεση, με αποτέλεσμα ανωορρηξία και ανεπαρκή ωχρινική φάση του καταμήνιου κύκλου. Στους άνδρες είναι άγνωστος ο ρόλος της ωστόσο όταν βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα προκαλεί μειωμένη σπερματογένεση, και υπογονιμότητα. Ακόμα, και στα δύο φύλα προκαλεί μείωση της libido που αποδίδεται περισσότερο σε κεντρική δράση παρά στη μείωση των στεροειδών του φύλου. Άλλες δράσεις που έχουν συσχετισθεί με υψηλά επίπεδα PRL είναι η υπερπαραγωγή των Δ5 επινεφριδιακών ανδρογόνων, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, διαταραχές του ψυχισμού (άγχος και κατάθλιψη) και η πυροδότηση αυτοάνοσων νοσημάτων^{4,5}.

Φυσιολογικά τα επίπεδα της PRL στο αίμα ανευρίσκονται <25ng/ml στις γυναίκες και <20 ng/ml στους άνδρες. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των επιπέδων της είναι η ανοσοραδιομετρική (IRMA). Η αιμοληψία πρέπει να γίνεται 1-2 ώρες μετά την πρωινή αφύπνιση και σε νηστεία. Μετρώνται συνήθως δύο δείγματα που να απέχουν χρονικά 20-30 λεπτά ή ένα συμψηφισμένο (pooled) δείγμα. Αν υπάρχει δυνατότητα, θα πρέπει να γίνεται διακοπή των λαμβανόμενων φαρμάκων για 72 h τουλάχιστο. Όταν τα επίπεδα της PRL είναι υψηλά, θα πρέπει να ανευρίσκεται η αιτία της υπερπρολακτιναιμίας^{6,7}.

3. ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

Αποτελεί την πιο συχνή ενδοκρινική διαταραχή του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα και ένα από τα συχνότερα αίτια δευτεροπαθούς αμηνόρροιας. Υπάρχει πληθώρα φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων κατά τις οποίες υπάρχει αύξηση των

επιπέδων της PRL. Μια και μόνο μέτρηση PRL ορού πάνω από τα 40 ng/ml εφόσον έχει γίνει με τον προαναφερθέντα τρόπο θέτει τη διάγνωση της υπερπρολακτιναιμίας (υπερPRL). Στις περιπτώσεις με ελαφρώς αυξημένα επίπεδα PRL (20-40 ng/ml) είναι σκόπιμο να επαναλαμβάνεται ο προσδιορισμός και να επιβεβαιώνεται, προκειμένου να αποφευχθούν περιττοί και δαπανηροί απεικονιστικοί έλεγχοι. Η χρήση δυναμικών δοκιμασιών διεγερτικών ή κατασταλτικών (TRH, υπογλυκαιμίας, μετοκλοπραμίδης, L-Dopa) για τη διαφορική διάγνωση της ιδιοπαθούς υπερPRL από άλλα αίτια έχει σήμερα εγκαταληφθεί⁷.

3.1. Αίτια

Οποιαδήποτε διαδικασία που παρεμβαίνει είτε στη σύνθεση είτε στη μεταφορά είτε στη δράση της ντοπαμίνης στα λακτοτρόπα κύτταρα μπορεί να προκαλέσει υπερPRL (Πίνακας 1).

3.2. Κλινικές εκδηλώσεις

Η υπερPRL ανεξάρτητα αιτιολογίας εκδηλώνεται κλινικά με διαταραχές της γοναδικής λειτουργίας και γαλακτόρροια. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλεί ανωορρηξία και αμηνόρροια, είναι η μείωση ή πλήρης αναστολή της ρυθμικής έκκρισης της GnRH σαν αποτέλεσμα της διέγερσης του υποθαλαμικού ντοπαμινεργικού συστήματος από τα υψηλά επίπεδα PRL. Έτσι στις γυναίκες, ήπια υπερPRL (20-50 ng/ml) προκαλεί αρχικά βράχυνση της ωχρινικής φάσης και συχνομηνόρροια σαν αποτέλεσμα ανεπαρκούς ανάπτυξης του ωοθυλακίου στην εκκριτική φάση. Μέτρια υπερPRL (50-100 ng/ml) συχνά προκαλεί αραιομηνόρροια και αμηνόρροια ενώ υψηλότερα επίπεδα PRL (>100 ng/ml) οδηγούν σε έκδηλο υπογοναδισμό, με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και τις κλινικές επιπτώσεις τους (ατροφία ουροποιογεννητικού συστήματος, οστεοπενία). Οι ανωτέρω διαταραχές συνοδεύονται από μείωση της libido και υπογονιμότητα⁶.

Πίνακας 1. Αίτια υπερπρολακτιναιμίας.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ	ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ
Κύηση Θηλασμός Ύπνος Stress Ψηλάφηση μαστών Έντονη άσκηση Πρωτεϊνούχο γεύμα	Νοσήματα υπόφυσης Νοσήματα υποθαλάμου Νευρογενή Άλλα (νεφρική & ηπατική ανεπάρκεια, ΣΠΩ υποθυρεοειδισμός) Ιδιοπαθής	Φαινοθειαζίνες Βουτυροφαινόλες Βενζαμίδες Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά Βεραπαμίλη Ρεσερπίνη Μεθυλντόπα Κοκαΐνη Οπιοειδή Βαρέα μέταλλα

Γαλακτόρροια απαντάται μόνο στο 30% των γυναικών με υπερPRL. Πιθανές εξηγήσεις για την απουσία της στις υπόλοιπες ασθενείς, είναι η ανεπαρκής οιστρογονική δράση στο μαστό (λόγω χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων στην περιφέρεια) και η ετερογένεια του μορίου της PRL (αυξημένη κυκλοφορία μορίων χαμηλής βιοδραστικότητας).

Στους άνδρες, η υπερPRL εκδηλώνεται με μείωση της libido, ανικανότητα και υπογονιμότητα που οφείλονται στη μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης και σπερματογένεση. Συγκριτικά με τις γυναίκες, οι άνδρες εμφανίζουν σε μικρότερο βαθμό γαλακτόρροια και σπάνια γυναικομαστία^{6,7}.

3.3. Διαγνωστική προσέγγιση

Τα επίπεδα της PRL ορού δεν μας βοηθούν πάντοτε στη διαφορική διάγνωση της υπερPRL. Ειδικά οι τιμές μεταξύ 25 ng/ml και 100 ng/ml παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη δυσκολία. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να αποκλεισθούν η λήψη φαρμάκων, η εγκυμοσύνη, η νεφρική ανεπάρκεια, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και η πίεση του μίσχου από παραεπιπιακούς όγκους. Το stress μπορεί να προκαλέσει αύξηση η οποία όμως δεν ξεπερνά συνήθως τα 40 ng/ml. Σε ασθενείς με ασυμπτωματική υπερPRL ή ήπια συμπτωματολογία θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για μακροπρολακτιναιμία. Τέλος, τιμές PRL μεγαλύτερες από 200 ng/ml είναι ενδεικτικές και μεγαλύτερες από 500 ng/ml είναι διαγνωστικές μακροπρολακτινώματος^{7,8}.

Η διάγνωση της ιδιοπαθούς υπερPRL τίθεται αφού αποκλειστούν όλες οι ανωτέρω καταστάσεις. Από διάφορες μελέτες ασθενών με ιδιοπαθή υπερPRL που παρακολούθηθηκαν για 5-6 χρόνια, επάνοδος των επιπέδων PRL στα φυσιολογικά διαπιστώθηκε στο 30% των ασθενών, παραμονή στα ίδια επίπεδα περίπου στο 50% των ασθενών ενώ μόνο στο 10% βρέθηκε αδένωμα υπόφυσης⁹.

■ Φυσιολογικές καταστάσεις και μη υποθαλαμικά-υποφυσιακά αίτια

Ένας αριθμός φυσιολογικών καταστάσεων όπως η κύηση (200-400 ng/ml), ο θηλασμός, η άσκηση, ο ύπνος και το stress μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της PRL. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχει διαπιστωθεί μειωμένη κάθαρση της PRL και διαταραγμένη έκκριση της από την υπόφυση λόγω ελαττωμένου ντοπαμινεργικού τόνου⁶. Η υπερPRL πιθανά συμβάλλει στα συμπτώματα υπογοναδισμού που συνοδεύουν τη χρόνια νεφρική νόσο. Σε γυναίκες με βαρύ και μακροχρόνιο πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό μπορεί να παρατηρηθεί σε ένα μικρό ποσοστό (<5%) ήπια αύξηση των επιπέδων της PRL που όμως δεν ξεπερνούν τα 85 ng/ml¹⁰. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρουσία γαλακτόρροιας - αμηνόρροιας σε συνδυασμό με την ανεύρεση διεύρυνσης του τουρκικού επιππίου λόγω υπερπλασίας των θυρεοτρόπων κυττάρων μπορεί λανθασμένα να οδηγήσει στη διάγνωση μικροπρολακτινώματος. Τέλος, στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να παρατηρηθεί ήπια υπερPRL σε ένα ποσοστό 10-20% των ασθενών χωρίς ακόμα να έχει διευκρινιστεί αν αυτή σχετίζεται με την παθογένεια του συνδρόμου¹¹.

■ Υποθαλαμικά-υποφυσιακά αίτια (εκτός προλακτινωμάτων)

Ασθενείς με μεγάλους λειτουργικούς όγκους της υπόφυσης, κраниοφαρυγγιώματα ή κοκκιωματώδη διηθητικά νοσήματα του υποθαλάμου μπορούν να αναπτύξουν υπερPRL (συνήθως <100 ng/ml) εξαιτίας διατομής του μίσχου ή καταστροφής των ντοπαμινεργικών νευρώνων του υποθαλάμου. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη όπου συμμετείχαν 226 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένα μη λειτουργικά υποφυσιακά μακροαδενώματα. Τα επίπεδα PRL βρέθηκαν <100 ng/ml στο 98,5% των ασθενών και μπορούσαν να διακρίνουν σαφώς τα προλακτινώματα από τα μη λειτουργικά αδενώματα¹².

Τέλος είναι γνωστό, πως ασθενείς με ενεργό μεγαλακρία μπορεί να εμφανίζουν σε ποσοστό περίπου 30% αυξημένα επίπεδα PRL. Εκτός από τη διατομή του μίσχου, αυτό μπορεί να σχετίζεται με περιπτώσεις αδενωμάτων που είναι μικτά (εκκρίνουν GH και PRL) ή προέρχονται από μαμμοσωματοτρόπα κύτταρα¹³.

■ Φαρμακευτικής αιτιολογίας

Πλήθος φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν υπερPRL συνήθως μέσω αναστολής του ντοπαμινεργικού συστήματος, με τα αντιψυχωσικά να αποτελούν το συχνότερο αίτιο. Επί υποψίας φαρμακευτικής αιτιολογίας υπερPRL, θα πρέπει να γίνεται διακοπή της αγωγής για 72 ώρες και επανάληψη του προσδιορισμού της PRL. Εάν δεν μπορεί να γίνει διακοπή της αγωγής ή εάν η εμφάνιση της υπερPRL δε συμπίπτει με την έναρξη της συγκεκριμένης αγωγής, τότε θα πρέπει να γίνεται απεικονιστικός έλεγχος (MRI με γαδολίνιο) για τον αποκλεισμό της ύπαρξης προλακτινωματος¹⁴.

Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι μεταξύ 67 ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν αντιψυχωσικά για 2 χρόνια (βουτυροφαινόνης ή φαινοθειαζίνες) το 40-90% είχαν υπερPRL που συχνά συνοδεύταν από κλινικές εκδηλώσεις (αμηνόρροια, γαλακτόρροια, μειωμένη libido και στυτική δυσλειτουργία). Τα επίπεδα PRL ήταν ψηλότερα στις γυναίκες και αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα των οιστρογόνων^{15,17}. Σε αυτές τις καταστάσεις συνήθως η τιμή της PRL είναι κάτω από 100 ng/ml αλλά χρήση φαρμάκων όπως η ρισπεριδόνη, η μολινδόνη και οι παλαιότερες φαινοθειαζίνες μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και σε τιμές πάνω από 200 ng/ml. Η διαφορετικότητα των αντιψυχωσικών ως προς τα επίπεδα της υπερPRL και τη διάρκεια της αύξησης των επιπέδων της αποδίδεται α) στο βαθμό της χημικής συγγένειας που έχουν προς τους υποδοχείς της ντοπαμίνης, β) στην αγωνιστική δράση που μπορεί να έχουν εκτός από την ανταγωνιστική και γ) σε πολυμορφισμούς των υποδοχέων της ντοπαμίνης^{14,16}.

Άλλα φάρμακα όπως η βεραπαμίλη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της PRL σε ποσοστό 8,5%. Τα οπιοειδή και η κοκαΐνη δρουν άμεσα στο υποδοχέα και προκαλούν υπερPRL¹⁸. Όσον αφορά τα αντισυλληπτικά, σε παλαιότερες μελέτες είχε δείχθει ότι 12-30% των γυναικών που ελάμβαναν δισκία παρουσίασαν μια μικρή αύξηση της PRL ενώ σε πρόσφατες, τα αποτελέσματα έδειξαν μικρή έως καθόλου αύξηση της PRL. Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα στην εμμηνόπαυση δεν επηρεάζει τα επίπεδα της PRL^{14,19,20}.

Συμπερασματικά, στη φαρμακευτικής αιτιολογίας ασυμπτωματική υπερPRL δεν συνιστάται αντιμετώπιση παρά μόνο όπου είναι εφικτό, να γίνεται αλλαγή του φαρμάκου που την προκαλεί¹⁴. Σε μελέτες που χορηγήθηκαν αγωνιστές ντοπαμίνης για

την αντιμετώπιση της υπερPRL, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων PRL σε ποσοστό 75% αλλά με παράλληλη επιδείνωση του υποκείμενου ψυχιατρικού νοσήματος. Σε ασθενείς με μακροχρόνιο υπογοναδισμό, κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση οιστρογόνων ή τεστοστερόνης²¹.

4. ΜΑΚΡΟΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

Το μεγαλύτερο ποσοστό της κυκλοφορούσας PRL υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι μονομερές (little PRL). Στον ορό ωστόσο κυκλοφορούν και μεγαλύτερα μόρια (big-big-prolactin) τα οποία σχηματίζουν σύμπλοκα μόρια με ανοσοσφαιρίνες IgG. Τα σύμπλοκα αυτά έχουν βραδύτερη κάθαρση από τη φυσιολογική PRL, μικρή βιοδραστικότητα και δε σχετίζονται με την παρουσία αυτοαντισωμάτων^{22,23}.

Αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι σε ασθενείς με υπερPRL, ένα ποσοστό 40% είχαν μακροπρολακτιναιμία. Το 20% αυτών των ασθενών παρουσίαζε γαλακτόρροια και το 45% διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Σε μια άλλη μελέτη, τα επίπεδα των FSH, LH και E2 ήταν σαφώς υψηλότερα στις ασθενείς με μακροπρολακτιναιμία συγκριτικά με αυτές με αληθή υπερπρολακτιναιμία^{24,25}. Επομένως, το ενδεχόμενο ύπαρξης μακροπρολακτιναιμίας θα πρέπει να διερευνάται σε όλες τις περιπτώσεις με άτυπη συμπτωματολογία και τιμές PRL 25-150 ng/ml. Η διάγνωση της απαλλάσσει τον ασθενή από περαιτέρω έλεγχο ή αντιμετώπιση.

Οι μέθοδοι ανίχνευσης της μακροπρολακτιναιμίας είναι η χρωματογραφία γέλης και η καταβύθιση με πολυαιθυλαινογλυκόλη (PEG). Ανάκτηση μικρότερη του 40% της αρχικής τιμής PRL είναι συμβατή με μακροπρολακτιναιμία.

5. ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΑΓΚΙΣΤΡΟΥ (HOOK EFFECT)

Παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με μεγάλα (>3 cm) διηθητικά αδενώματα που εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες προλακτίνης. Παρατηρούνται «ψευδώς» χαμηλά επίπεδα PRL (<200 ng/ml) λόγω κορεσμού των αντισωμάτων όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος IRMA. Είναι απαραίτητες οι διαδοχικές αραιώσεις (1/100) των δειγμάτων για την αποφυγή λανθασμένης διάγνωσης και αντιμετώπισης.

6. ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑ

6.1. Εισαγωγή

Τα προλακτινώματα αποτελούν τα συχνότερα αδενώματα της υπόφυσης. Συνήθως είναι σποραδικά, ενίοτε στα πλαίσια MEN 1 και σπάνια είναι οικογενή. Πρόκειται για μονοκλωνικά συνήθως *καλοήθη*, μικρά ενδοεπιπιακά αδενώματα (90% των περιπτώσεων). Είναι συχνότερα στις γυναίκες ηλικίας 20-50 ετών ενώ σπάνια εμφανίζονται σε παιδιά ή εφήβους. Σε ένα μικρό ποσοστό μπορεί να είναι ανθεκτικά στη θεραπεία, να διηθούν τους παρακείμενους ιστούς ή να είναι *κακοήθη* και να δίνουν μεταστάσεις⁷.

6.2. Επιπολασμός

Αποτελούν περίπου το 40% των υποφυσιακών αδενωμάτων. Ο επιπολασμός τους

είναι 100 έως 500 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού σε διάφορες μελέτες. Εμφανίζονται 10 φορές συχνότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες στις ηλικίες 20 έως 50 ετών ενώ μετά την 5^η δεκαετία της ζωής η συχνότητα εμφάνισής τους είναι παρόμοια στα δύο φύλα^{7,26}.

6.3. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει συμπτώματα οφειλόμενα στην υπερPRL και συμπτώματα οφειλόμενα στον όγκο του αδενώματος. Τα αδενώματα που είναι μεγαλύτερα από 1 cm χαρακτηρίζονται ως μακροαδενώματα και είναι συχνότερα στους άνδρες. Ανάλογα λοιπόν με το μέγεθος του προλακτινώματος μπορεί να εμφανιστούν κεφαλαλγίες, διαταραχές της όρασης, νευρολογικά συμπτώματα από πίεση ή διήθηση κρνιακών νεύρων και συμπτώματα οφειλόμενα σε ανεπάρκειες των υπολοίπων υποφυσιακών ορμονών⁷.

6.4. Θεραπεία

■ Θεραπευτικοί στόχοι

Οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι σε ασθενείς με προλακτινώματα είναι:

- α) Η ομαλοποίηση των υψηλών επιπέδων της προλακτίνης και των επιπλοκών της (θεραπεία του υπογοναδισμού, της υπογονιμότητας και της ανικανότητας και πρόληψη της οστεοπόρωσης).
- β) Ο έλεγχος του μεγέθους του όγκου ώστε να προληφθούν διαταραχές των οπτικών πεδίων, η λειτουργία των εγκεφαλικών συζυγιών και ο πανυποφυσισμός.
- γ) Η πρόληψη ή ακόμη και η βελτίωση της λειτουργίας της υπόφυσης
- δ) Η πρόληψη πιθανής υποτροπής ή επέκτασης της νόσου.

Οι θεραπευτικοί στόχοι είναι παρόμοιοι στα μικρο- και μακροαδενώματα ωστόσο για τα περισσότερα μικροαδενώματα, ο έλεγχος του μεγέθους είναι λιγότερο κλινικά σημαντικός επειδή αυτά δεν προκαλούν νευρολογικές εκδηλώσεις ενώ σπάνια αυξάνουν σε μέγεθος με την πάροδο του χρόνου^{27,28}. Σε σειρά μελετών που συμμετείχαν 139 γυναίκες με μικροαδενώματα και οι οποίες παρακολούθηθηκαν για 8 χρόνια χωρίς να λάβουν αγωγή, μόνο 9 (7%) από αυτές παρουσίασαν αύξηση του μεγέθους του αδενώματος²⁶. Αντίθετα, στα μακροαδενώματα ο έλεγχος του μεγέθους του όγκου αποτελεί πρωταρχική προτεραιότητα και η αποκατάσταση της γοναδικής λειτουργίας δευτερεύοντα στόχο^{26,27}.

■ Ενδείξεις για θεραπεία

Όλα τα μακροαδενώματα και τα συμπτωματικά μικροαδενώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με σκοπό την ομαλοποίηση των επιπέδων της PRL, τη σμίκρυνση του αδενώματος και τη βελτίωση της γοναδικής λειτουργίας. Στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας με ασυμπτωματικά μικροπρολακτινώματα και σε αυτές που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση συνιστάται παρακολούθηση με περιοδικούς προσδιορισμούς της PRL και απεικονιστικό έλεγχο²⁶⁻²⁸.

■ Θεραπευτικές επιλογές

Τα προλακτινώματα εκτός από λίγες περιπτώσεις, αντιμετωπίζονται κατά κύριο λόγο φαρμακευτικά με αγωνιστές της ντοπαμίνης. Οι παράγοντες αυτοί αναστέλλουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση της PRL και η μακροχρόνια χορήγησή τους μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των λακτοτρόπων κυττάρων, περιαγγειακή ίνωση και μείωση του αδενώματος⁷.

Τα παράγωγα της εργοταμίνης (βρωμοκρυσπίνη και καμπεργολίνη) και η κιναγολίδη χρησιμοποιούνται πολλά χρόνια στην αντιμετώπιση της υπερPRL. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία, έμετοι, ζάλη και ορθοστατική υπόταση. Πρόσφατα υπήρχαν αναφορές για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης βαλβιδοπάθειας σε ασθενείς που ελάμβαναν παράγωγα της εργοταμίνης. Η βλάβη οφείλετο στη μιτογόνο δράση που ασκείται με την ενεργοποίηση των 2B σεροτονικών υποδοχέων στις καρδιακές βαλβίδες και είχε θετική γραμμική συσχέτιση με τη συνολική δόση καμπεργολίνης. Γιαυτό προτάθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα (>300 mg συνολικά) εκτός από τη συνήθη κλινική εξέταση να γίνεται και υπερηχογραφική εκτίμηση²⁹. Τα χαρακτηριστικά των χρησιμοποιούμενων αγωνιστών της ντοπαμίνης περιγράφονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των χρησιμοποιούμενων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

	Δραστικότητα	Ανοχή	Αντίσταση	Συμμόρφωση	T1/2	Μέση δόση
Βρωμοκρυσπίνη	++	+	++	+	3 h	2,5-7,5 mg/d
Καμπεργολίνη	+++	+++	+	+++	65 h	0,5-2 mg/w
Κιναγολίδη	++	++	+	++	22 h	0,15-0,3mg/d

Η αποτελεσματικότητα των αγωνιστών ντοπαμίνης εξαρτάται από το μέγεθος του αδενώματος. Σε μια μελέτη που συμμετείχαν ασθενείς με μικροπρολακτινώματα η θεραπεία με καμπεργολίνη για 12 έως 24 μήνες αποκατέστησε τα επίπεδα προλακτίνης στο 95% και τη γοναδική λειτουργία στο 82%³⁰. Σε άλλη μελέτη που συμμετείχαν 26 ασθενείς με μακροπρολακτινώματα, μετά από 6 μήνες θεραπείας το 81% των ασθενών είχε φυσιολογικές τιμές προλακτίνης και το 92% παρουσίασε σημαντική μείωση του μεγέθους του αδενώματος³¹. Οι συνήθεις θεραπευτικές δόσεις της καμπεργολίνης είναι 0,25-3 mg/εβδομάδα αλλά περιστασιακά μπορεί να απαιτηθούν και δόσεις μεγαλύτερες από 10 mg/εβδομάδα^{32,33}.

Δεν είναι ξεκάθαρο γιατί η καμπεργολίνη είναι πιο αποτελεσματική από τη βρωμοκρυσπίνη αλλά πιθανά αυτό να σχετίζεται με μεγαλύτερη συγγένεια της με τους υποδοχείς ντοπαμίνης. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με καμπεργολίνη είναι λιγότερες και η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία καλύτερη³⁴. Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν άμεσα την αποτελεσματικότητα των δύο αγωνιστών στη μείωση του όγκου. Ωστόσο κάποιες μελέτες αναφέρουν σμίκρυνση του αδενώματος κατά 50%, στα 2/3 των ασθενών με βρωμοκρυσπίνη και αντίστοιχα

στο 90% των ασθενών με καμπεργολίνη³⁵.

Σε μια αναδρομική μελέτη 272 γυναικών με υπερπρολακτιναιμία στη Σουηδία, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα των αγωνιστών ντοπαμίνης σε διάφορες παραμέτρους. Μετά από παρακολούθηση περίπου 10 χρόνων, το 94% των γυναικών παρουσίασε πλήρη αποκατάσταση της εμμηνου ρύσεως, το 94% εξάλειψη της γαλακτόρροιας, το 71% επαναφορά στα φυσιολογικά των επιπέδων της PRL και το 80% ολική ή μερική σμίκρυνση του αδενώματος³⁶.

Συμπερασματικά, οι αγωνιστές της ντοπαμίνης και ειδικά η καμπεργολίνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στα προλακτινώματα. Είναι αποτελεσματική όσο αφορά τους στόχους της θεραπείας, δεν έχει ιδιαίτερες παρενέργειες και η συμμόρφωση των ασθενών είναι μεγάλη.

■ Παρακολούθηση

Μετά την έναρξη θεραπείας με αγωνιστές της ντοπαμίνης η παρακολούθηση σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνει α) περιοδική μέτρηση προλακτίνης ξεκινώντας ένα μήνα μετά τη θεραπεία για να καθοριστεί η δόση της αγωγής β) επανάληψη της MRI μετά από 1 έτος. Εάν πρόκειται για μακροπρολακτινώμα ή τα επίπεδα προλακτίνης αυξάνουν παρά την αγωγή ή ο ασθενής παρουσιάσει νέα συμπτώματα τότε η MRI γίνεται ενωρίτερα γ) έλεγχος οπτικών πεδίων σε ασθενείς με μακροαδενώματα που επεκτείνονται κοντά στο οπτικό χιασμα και δ) εκτίμηση και αντιμετώπιση των συνεπειών της υπερπρολακτιναιμίας π.χ μέτρηση οστικής πυκνότητας^{27,28}.

Μετά από 2 έτη θεραπείας με αγωνιστή ντοπαμίνης και εφόσον οι τιμές προλακτίνης είναι χαμηλές και στην MRI (με γαδολίνιο) υπάρχει σαφής μείωση του όγκου μπορεί να γίνει προσπάθεια σταδιακής μείωσης της δόσης ή και διακοπή της αγωγής³⁷. Σε ασθενείς που διακόπτουν την αγωγή, η παρακολούθηση περιλαμβάνει έλεγχο των επιπέδων προλακτίνης κάθε 3 μήνες για τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια ανά έτος. Απεικονιστικός έλεγχος με MRI συνιστάται μόνο εάν η PRL αυξηθεί επάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί αύξηση του μεγέθους του όγκου χωρίς παράλληλη αύξηση των επιπέδων της PRL^{26,28}.

Η πιθανότητα υποτροπής μετά τη διακοπή της θεραπείας ποικίλει από 26-69%. Εξαρτάται από το μέγεθος του αδενώματος και τα επίπεδα προλακτίνης κατά τη διάγνωση³⁸. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών που ενώ το μέγεθος του αδενώματος δεν αυξήθηκε όμως οι ασθενείς σε ποσοστό 28% παρουσίασαν υπογοναδισμό. Αυτό σημαίνει πως η μακροχρόνια θεραπεία σε πολλές περιπτώσεις είναι απαραίτητη^{39,40}.

■ Αντίσταση στους αγωνιστές ντοπαμίνης

Ορίζεται ως η μη ικανοποιητική απάντηση στη φαρμακευτική αγωγή (ομαλοποίηση επιπέδων PRL και σμίκρυνση του όγκου >50%). Μη ομαλοποίηση των επιπέδων PRL απαντάται στο 25% των ασθενών με βρωμοκρυπτίνη και στο 10-15% των ασθενών με καμπεργολίνη. Ανεπαρκής σμίκρυνση του όγκου <50% απαντάται στο 33% των ασθενών με βρωμοκρυπτίνη και στο 10-15% των ασθενών με καμπεργολίνη. Οφείλεται σε σημαντική μείωση του αριθμού των D2 υποδοχέων στην κυτταρική

μεμβράνη των λακτοτρόπων κυττάρων λόγω μειωμένης μεταγραφής του γονιδίου αυτών καθώς και μείωση της G πρωτεΐνης που συνδέει τον D2 υποδοχέα με την αδενυλκυκλάση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται αύξηση της δοσολογίας του φαρμάκου στη μέγιστη ανεκτή δόση ή χορήγηση άλλου αγωνιστή. Επί μη επίτευξης ικανοποιητικού αποτελέσματος συνιστάται χειρουργική αντιμετώπιση. Επί αποτυχίας και της χειρουργικής αντιμετώπισης ή σε κακοήθη προλακτινώματα εφαρμόζεται η στερεοτακτική ακτινοβολία. Τα επίπεδα προλακτίνης επιστρέφουν στο φυσιολογικό στο 1/3 των περιπτώσεων αν και απαιτούνται περισσότερο από 10 χρόνια για τη μέγιστη δράση της ακτινοβολίας^{32,41}.

■ Θεραπείες σε πειραματικό στάδιο

1) Ανάλογα σωματοστατίνης

Συνήθως χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των αδενωμάτων που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη και εκφράζουν υποδοχείς SSTR5 και SSTR2 στην επιφάνεια των κυττάρων. Παρόλο που σε *in vitro* μελέτες υπήρξε απάντηση των αδενωμάτων στην οκτρεοτίδη και τη σωματοστατίνη αυτό δεν κατέστη δυνατό να αποδειχθεί σε ασθενείς με προλακτινώματα^{42,43}. Τα προλακτινώματα εκφράζουν κυρίως SSTR5 υποδοχείς και φαίνεται πως νέα ανάλογα όπως η πασιρεοτίδη η οποία έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τους υποδοχείς SSTR1, SSTR3 και SSTR5 αναμένεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα σε ανθεκτικά προλακτινώματα στο μέλλον^{44,45}.

2) Εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων

Τα οιστρογόνα πιθανά διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη ενός υποπληθυσμού λακτοτρόπων όγκων. Σε πειραματόζωα που χορηγήθηκε ένας καινούργιος ανταγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων (Fulvestrant) παρατηρήθηκε μείωση της προλακτίνης κατά 88% και τη μείωση του όγκου του αδενώματος κατά 41%⁴⁶. Η χορήγηση όμως ταμοξιφαίνης για 5 ημέρες σε 8 ασθενείς με γιγάντια διηθητικά προλακτινώματα είχε μέτριο αποτέλεσμα στη μείωση των επιπέδων της PRL⁴⁷. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση ίσως φανεί χρήσιμη για εκείνα τα προλακτινώματα που εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία στα οιστρογόνα.

3) Υβριδικά μόρια

Έχουν αναπτυχθεί μόρια που περιλαμβάνουν στοιχεία αγωνιστών ντοπαμίνης και σωματοστατίνης. Αυτά τα μόρια έχουν εκλεκτική δράση στους υποδοχείς SSTR2 και στους D2 υποδοχείς. Σε *in vitro* μελέτες βρέθηκε πως το BIM23A387 ένα υβριδικό μόριο μείωσε την προλακτίνη σε σημαντικό βαθμό. Αναμένονται μελέτες σε ανθρώπους στο μέλλον^{48,49}.

4) Ανταγωνιστές υποδοχέων προλακτίνης

Πρόκειται για θεραπευτικούς παράγοντες οι οποίοι μπορούν να αναστείλουν τη δράση της PRL και κατά συνέπεια να βελτιώσουν την κλινική εικόνα σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα PRL. Ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ακόμη η αποτελεσματικότητα τους στην πράξη⁵⁰.

Τέλος, η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή στο μέλλον αλλά ακόμα βρίσκεται σε πολύ πρώιμο ερευνητικό στάδιο⁵¹.

7. ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑΤΑ

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τα διηθητικά και τα κακοήθη προλακτινώματα. Ως κακοήθες ορίζεται κάθε προλακτινώμα με μεταστάσεις εντός ή εκτός του ΚΝΣ. Είναι σπάνιο και έχουν περιγραφεί περίπου 50 περιπτώσεις. Δεν υπάρχει κάποιος ειδικός αιματολογικός δείκτης για τη διάγνωση του και ιστολογικά δεν μπορεί να διαχωριστεί από το αδένωμα. Ως διηθητικά χαρακτηρίζονται τα προλακτινώματα που παρά την καλοήγη σύστασή τους υποτροπιάζουν συχνά ή είναι ανθεκτικά στη φαρμακευτική αγωγή^{26,28}.

Από μοριακές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχει βρεθεί ότι τα διηθητικά προλακτινώματα έχουν υψηλότερο δείκτη Ki-67/MIB-1³⁹ και φέρουν συχνότερα τον πολυμορφισμό AA στο γονίδιο της αδενυλικυκλάσης A/γλουανίνης G. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για να γίνει δυνατή η διάκριση τους από τα καλοήγη αδενώματα^{52,53}.

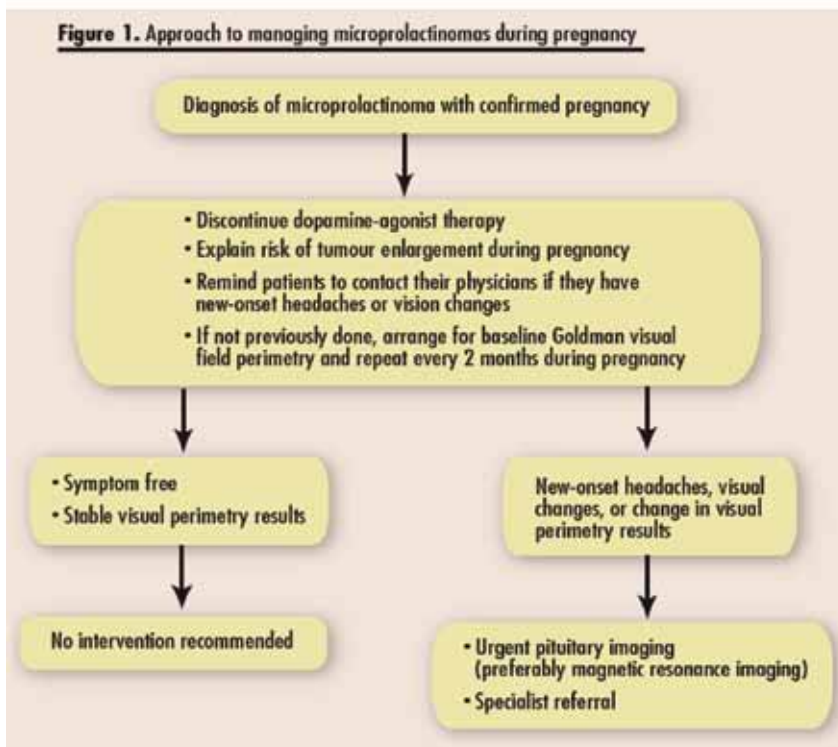
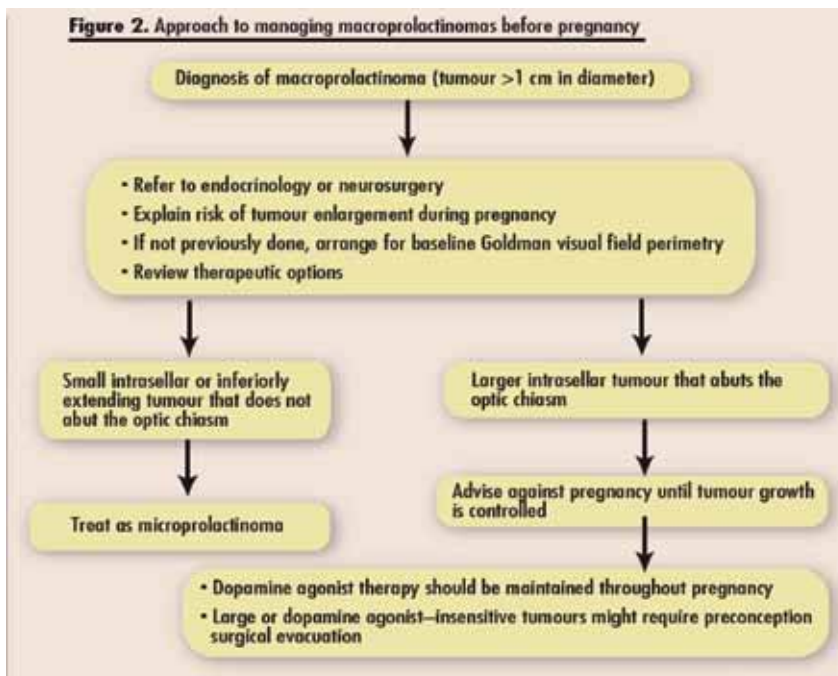
Η θεραπεία αποτελεί πρόκληση και το προσδόκιμο επιβίωσης είναι λιγότερο από 1 έτος. Απαιτείται συνήθως συνδυαστική αντιμετώπιση με χειρουργική επέμβαση και εξωτερική ακτινοβολία ενώ τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας είναι φτωχά. Υπάρχουν λίγες αναφορές για αποτελεσματικότητα της τεμοζολομίδης στην αντιμετώπιση κακοήθους προλακτινώματος. Πρόκειται για χημειοθεραπευτικό παράγοντα που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του γλοιοβλαστώματος και σε κάποιους νευροενδοκρινείς όγκους. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εξαρτάται από την έκφραση της πρωτεΐνης MGMT. Η μη ανταπόκριση μετά από 3 θεραπευτικούς κύκλους δείχνει αντοχή στη θεραπεία. Δυστυχώς η αρχική απάντηση στην τεμοζολαμίδα δε συνοδεύεται από μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου αφού μελέτες έδειξαν υποτροπή μετά από 6 μήνες θεραπείας^{26,28}.

8. ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΩΜΑ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Η κύηση αποτελεί μια ιδιαίτερη κατάσταση που χρήζει ειδικής αντιμετώπισης. Γενικά σε ασθενείς με προλακτινώματα συστήνεται η αποφυγή εγκυμοσύνης και η λήψη προφυλάξεων μέχρι να ομαλοποιηθούν τα επίπεδα PRL και να ελεγχθεί το μέγεθος του όγκου. Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, στις ασθενείς που λαμβάνουν αγωνιστές ντοπαμίνης πριν την εγκυμοσύνη θα πρέπει να γίνει διακοπή της αγωγής αμέσως με την τεκμηρίωση της κύησης. Σε επιλεγμένες ασθενείς με μακροαδενώματα στις οποίες ο όγκος είναι διηθητικός ή βρίσκεται πλησίον του οπτικού χιάσματος, ίσως είναι φρόνιμη η συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής^{54,28}.

Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ασφάλεια του χορηγούμενου φαρμάκου. Η βρωμοκρυπτίνη είναι μια ουσία που περνά τον πλακούντα και γι αυτό θα ήταν προτιμότερο να χορηγείται μετά την 4^η εβδομάδα κύησης (πρώιμη οργανογένεση). Μέχρι σήμερα έχει χορηγηθεί σε περισσότερες από 6000 εγκυμονούσες χωρίς να έχει παρατηρηθεί αύξηση των αυτόματων αποβολών ή γενετικών ανωμαλιών στα έμβρυα⁴². Πολύ λιγότερες μελέτες υπάρχουν για την καμπεργολίνη (~400 εγκυμονούσες) που ωστόσο φαίνεται πως είναι εξίσου ασφαλής^{55,56}.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η παρακολούθηση των ασθενών με προλακτινώματα γίνεται μόνο με τη διενέργεια οπτικών πεδίων και MRI (χωρίς σκιαγραφικό).



Σχήμα 2. Αλγόριθμοι αντιμετώπισης των προλακτινωμάτων προ και κατά την κύηση.

Τα μικρά αδενώματα σπάνια αυξάνουν σε μέγεθος κατά τη διάρκεια της κύησης (2,6% των ασθενών) και έτσι η MRI δεν είναι απαραίτητη παρά μόνο σε περιπτώσεις που αναφέρονται κεφαλαλγίες ή διαταραχές της όρασης. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί σημαντική αύξηση του όγκου, συνιστάται επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Όσον αφορά τα μακροαδενώματα, αυτά που έχουν αντιμετωπισθεί χειρουργικά ή έχουν ακτινοβοληθεί συμπεριφέρονται συνήθως σαν μικροαδενώματα (2,8% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση του όγκου). Σε αυτά που δεν έχει γίνει καμία θεραπευτική παρέμβαση υπάρχει πιθανότητα αύξησης του μεγέθους στο 31% των περιπτώσεων γι' αυτό επιβάλλεται η τακτική κλινική εξέταση και η διενέργεια οπτικών πεδίων^{7,27,28}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Freeman ME, Kanyicska B, Lerart A, Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523-631.
2. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev*. 1995;16:354-69.
3. Fritz M, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011:625-31.
4. Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol* 2010;206:1-11.
5. Yu-Lee LY. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. *Rec Progr Horm Res* 2002;57:435-55.
6. Fritz M, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011:446-8.
7. Mancini T, Casanueva F & Giustina A. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67-99.
8. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31:436-44.
9. Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992;58:72-7.
10. Braverman LE, Utiger RD. *The Thyroid*. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005:807-9.
11. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:77-84.
12. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified nonfunctioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:524-9.
13. Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:101-22.
14. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1050-7.
15. Kearns A, Goff D, Hayden D, Daniels G. Risperidone associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2000;6:425-9.
16. Calarge C, Ellingrod V, Acion L, et al. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:373-82.
17. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:109-14.
18. Mendelson JH, Mello NK, Teoh SK, Ellingboe J, Cochin J. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1256-60.

19. Luciano A, Sherman BM, Chapler FK, Hauser KS, Wallace RB. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1985;65:506–10.
20. Testa G, Vegetti W, Motta T, Alagna F, et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception*. 1998;58:69-73.
21. Tollin SR. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest* 2000;23:765–70.
22. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:466–9.
23. 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;70:599-605.
24. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007;37:552–7.
25. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:633-43.
26. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485–534.
27. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265-73.
28. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al. Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-88.
29. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol* 2008;159:363-7.
30. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. Dose dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:534–41.
31. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. 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;85:2247–52.
32. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5256–61.
33. 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;331:904–9.
34. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518–22.
35. 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;60:698–705.
36. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:450-5.
37. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2247–9.
38. Biswas M, Smith J, Jadon D, et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:26–31.

39. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2428–36.
40. 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;349:2023–33.
41. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005;8:43–52.
42. Bronstein MD, Knoepfelmacher M, Liberman B, Marino R Jr, Germek OA, Schally AV. Absence of suppressive effect of somatostatin on prolactin levels in patients with hyperprolactinemia. *Horm Metab Res* 1987;19:271–4.
43. Lamberts SW, Zweens M, Klijn JG, van Vroonhoven CC, Stefanko SZ, Del Pozo E. The sensitivity of growth hormone and prolactin secretion to the somatostatin analogue SMS 201–995 in patients with prolactinomas and acromegaly. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 1986;25:201–12.
44. Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: evidence for preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:724–9.
45. Hofland LJ, Lamberts SW. *Molecular Pathology of the Pituitary*. Karger, Basel, (eds Kontogeorgos G, Kovacs K) 2004:235–52.
46. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Invest* 2002;109:277–83.
47. Lamberts SW, Verleun T, Oosterom R. Effect of tamoxifen administration on prolactin release by invasive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Neuroendocrinology* 1982;34:339–42.
48. Song-Guerden A, Kim S, Taylor J, et al. Suppression of rat and human growth hormone and prolactin secretion by a novel somatostatin/dopaminergic chimeric ligand. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5414–21.
49. Saveanu A, Lavaque E, Gunz G, et al. Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387 in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5545–52.
50. Goffin V, Bernichtein S, Touraine P, Kelly PA. Development and potential clinical uses of human prolactin receptor antagonists. *Endocr Rev* 2005;26:400–22.
51. Lee EJ, Jameson JL. Gene therapy of pituitary diseases. *J Endocrinol* 2005;185:353–62.
52. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 1996;38:99–106.
53. Gürlek A, Karavitaki N, Ansorge O, Wass JA. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur J Endocrinol* 2007;156:143–53.
54. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:885–96.
55. Colao A, Abs R, Barcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:66–71.
56. Ono M, Miki N, Amano K, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2672–9.