

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnostický a terapeutický postup u pacienta s hyperprolaktinémiou

Číslo ŠP	Dátum prvého predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0082	20. septembra 2018	schválené	1. mája 2020

Autori

MUDr. Jana Kollerová, PhD.
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR, hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR; Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Jozef Kalužay, PhD., MUDr. Peter Bartoň; MUDr. Kvetoslava Bernátová, MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH (odborný garant)

Recenzenti (1. verzie):

Členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Štefan Laššán, PhD.; PharmDr. Mária Vulevová, MBA; MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; MUDr. Beáta Havelková, MPH; MUDr. Martin Vochyan; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim. prof.; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; prof. MUDr. Pavol Žúbor, PhD., DrSc.; MUDr. Róbert Hill, PhD.; MUDr. Andrej Zlatoš; PhDr. Mária Lévyová; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Jana Kelemenová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; Mgr. Katarína Mažárová; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH,

Technická a administratívna podpora:

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Zuzana Kuráňová; Ing. Barbora Vallová; Mgr. Ludmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Mgr. Mário Fraňo; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr., PhDr. Pavol Tománek, PhD.; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; Mgr. Sabína Bredová; Ing. Mgr. Liliana Hruziková; Ing. Zuzana Poláková; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina; Ing. Mgr. Mária Syneková; PhDr. Katarína Gatialová; Mgr. Anton Moises; Ing. Katarína Krkošková

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe“ (kód NFP312041J193).

Kľúčové slová

hyperprolaktinémia, prolaktinóm, galaktorea, hypogonadizmus

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

ACTH	adrenokortikotropný hormón
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alanínaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
Bi-c	bilirubín celkový
CT	počítačová tomografia
FSH	folikulostimulačný hormón
ft4	"free thyroxin", voľný tyroxín
GMT	gamagutamyltransferáza
HCG	choriogonadotropín
IGF1	"insulin-like factor 1"
IRMA	imunorádiometrická esej
LH	luteinizačný hormón
MEN	mnohopočetná endokrinná neoplázia
MRI	"magnetic resonance imaging", magnetická rezonancia
PRL	prolaktín
RIA	rádioimunoesej
TSH	tyreostimulačný hormón
TU	tumor

Klasifikácia váhy dôkazov:

The GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation)

Trieda dôkazov:

1 - odporúčame

2 - navrhujeme

Kvalita dôkazov:

⊕○○○ veľmi nízka kvalita dôkazov

⊕⊕○○ nízka úroveň kvality dôkazov

⊕⊕⊕○ stredná úroveň kvality dôkazov

⊕⊕⊕⊕ vysoká úroveň kvality dôkazov

Kompetencie

Inštitúcia:

- **záchyt**
 - endokrinologická ambulancia
 - ambulancia pediatrickej endokrinológie a diabetológie a porúch látkovej premeny a výživy
 - gynekologicko-pôrodná ambulancia
 - urologická ambulancia
 - neurologická ambulancia
- **diagnostika**
 - endokrinológ
 - pediatrický endokrinológ a diabetológ
 - gynekológ a pôrodník
 - urológ
 - lekár reprodukčnej medicíny
 - rádiológ
 - oftalmológ
 - laboratórny diagnostik

- neurochirurg
- rádiológ
- sestra
- **liečba**
 - endokrinológ
 - pediatrický endokrinológ a diabetológ
 - gynekológ a pôrodník
 - sestra
 - neurochirurg
 - radiačný onkológ
- V prípade **komplikovaných nálezov** - rozsiahlych makroadenómov s útlakom zrakovej dráhy, prolaktinómov s rezistenciou na liečbu, so suspektnou malígnou transformáciou, prolaktinómov spoluprodukujúcich rastový hormón - je vhodné riešiť pacienta na špecializovaných endokrinologických pracoviskách s možnosťou vytvorenia multidisciplinárneho tímu endokrinológ / pediatrický endokrinológ a diabetológ, neurochirurg, rádiológ, radiačný onkológ, oftalmológ, eventuálne gynekológ a pôrodník alebo urológ.

Komplexná starostlivosť: endokrinológ, pediatrický endokrinológ a diabetológ.

Úvod

Prolaktín je hormónom adenohipofýzy. K jeho syntéze dochádza v laktotrofných bunkách a sekrécia prolaktínu je ovplyvňovaná hladinou estrogénov, tyreoliberínu, epidermálneho rastového faktora, dopamínu. Identifikovaný bol v roku 1970 s pomocou vyvinutia metodiky RIA, odvtedy je hyperprolaktinémia známou špecifickou klinickou jednotkou.

Prolaktín za fyziologických okolností zabezpečuje spustenie a udržiavanie laktácie, nejedná sa o životne dôležitý hormón. Nadmerná produkcia prolaktínu je najčastejšou endokrinnou poruchou hypotalamo-hypofyzárnej osi a prolaktín je hormónom najčastejšie secernovaným hypofyzárnymi adenómami (prolaktinómy predstavujú 40% adenómov hypofýzy). Okrem adenómu hypofýzy však k jeho elevácii dochádza i vplyvom liekov, hypotyreózy, a rôznych chronických ochorení (cirhóza pečene, obličkové zlyhanie). V nadbytku (akejkoľvek etiologie) hyperprolaktinémia spôsobuje hypogonadizmus, sterilitu, galaktoreu (výtok z prsníkov), gynekomastiu. Hypogonadizmus môže ďalej spôsobovať zníženie kostnej hustoty až na úroveň osteoporózy. Pri makroadenómoch sa pridružujú príznaky lokálneho útlaku hypofýzy, alebo okolitých štruktúr, dôležitý je najmä tlak na optickú chiazmu, prebiehajúcu nad sella turcica. Prolaktinóm sa vyskytuje i u 20% pacientov s MEN 1, s agresívnejším správaním ako u bežných prolaktinómov. Malígne prolaktinómy sú veľmi zriedkavé.

Prevenca

Nie je známa prevencia vzniku prolaktinómu, pretože okrem geneticky podmienených (MEN 1), kde je známa genetická mutácia a výskyt v príbuzenstve, u sporadických nádorov príčina choroby nie je jasná.

Preveniou vzniku komplikácií je odosielanie pacientov s klinickými prejavmi alebo náhodným záchyтом hyperprolaktinémie na endokrinologické vyšetrenie.

Epidemiológia

Prevalencia klinicky evidentných prolaktinómov v populácii sa podľa literatúry vyskytuje u 6 až 10 na 100 000 obyvateľov. Diagnostikuje sa častejšie u žien ako u mužov. U žien so sekundárnou amenoreou sa vyskytuje až u 5-14% pacientiek. Kombinácia galaktorey a amenorey býva spôsobená hyperprolaktinémiou asi v 75%.

Patofyziológia

Nadprodukcia prolaktínu môže byť fyziologická a patologická.

Fyziologická nadprodukcia prolaktínu

- *sexuálny styk,*
- *cvičenie,*
- *laktácia,*
- *gravidita,*
- *spánok,*
- *stres.*

Patologická nadprodukcia prolaktínu

- **Poškodenie hypotalamo – hypofyzárnej stopky:** granulómy, infiltrácia, ožiarenie, Rathkeho cysta, trauma: prerezanie hypofyzárnej stopky, supraselárna chirurgia;
- **Hypofyzárne príčiny:** prolaktinóm, akromegália, idiopatická hyperprolaktinémia, pseudoprolaktinóm (paraselárna masa, chirurgia, trauma, lymfocytárna hypofyzitída, makroadenóm - s porušením alebo kompresiou stopky hypofýzy), makroprolaktinémia, plurihormonálny adenóm;
- **Systémové choroby:** primárna hypotyreóza, hrudník —neurogénna lézia, trauma hrudnej steny, chirurgia, herpes zoster, chronické obličkové zlyhávanie, cirhóza, ožiarenie lebky, epileptické kŕče, Syndróm polycystických ovarií;
- **Farmakologické príčiny:** anestetiká, antikonvulzíva a prokinetiká, antidepresíva, antihistaminiká (H₂), antihypertenzíva, cholínerné agonisty, blokátory dopamínových receptorov, inhibitory syntézy dopamínu, estrogény: hormonálna antikoncepcia, vysadenie hormonálnych antikonceptív, neuroleptiká/antipsychotiká, neuropeptidy, opiáty a opiátoví antagonisti.

Idiopatická hyperprolaktinémia (trvalá, intermitentná, latentná hyperprolaktinémia)

- intermitentná hyperprolaktinémia - zvýšenie PRL len 1-3 dni pred ovuláciou alebo v dobe stresu ku koncu menštruačného cyklu u žien s pravidelným menštruačným cyklom a nevysvetliteľnou infertilitou;
- latentná hyperprolaktinémia – nadmerná odpoveď PRL v stimulačných testoch u normoprolaktinemických žien s anovulačnými cyklami a sekundárnou amenorrhoe.

Klasifikácia

Nepoužíva sa žiadna klasifikácia hyperprolaktinémie.

Rozdelenie podľa genetiky:

1. sporadické,
2. geneticky podmienené (MEN1).

Rozdelenie podľa pôvodu:

1. fyziologická,
2. patologická (bližšie vid' etiológia).

Rozdelenie podľa veľkosti adenómu produkujúceho prolaktín:

1. mikroprolaktinóm - rozmer do 10 mm,
2. makroprolaktinóm - rozmer nad 10 mm.

Klinický obraz

U žien s hyperprolaktinémiou zvyčajne prezentuje amenoreou, oligomenoreou s anovuláciou, inadekvátnou luteálnou fázou, sterilitou. Uvedené potiaže sa vyskytujú súbežne s galaktoreou, môžu jej predchádzať alebo ju nasledovať. Objavujú sa prejavy estrogénového deficitu – znížená vaginálna lubrikácia, prírastok na váhe, retencia vody, ale i úzkosť, depresia. V dôsledku deficitu pohlavných hormónov dochádza ku zníženiu kostnej hustoty a zvýšenému riziku fraktúr.

U mužov sa taktiež môže objaviť gynekomastia a galaktorea. Zvyčajným príznakom sú prejavy hypogonadizmu – znížené libido, impotencia, sterilita.

Pri makroadenómoch sa môžu objavovať i **prejavy útlaku okolitých štruktúr** - bolesti hlavy, vracanie, poruchy perimetra, prejavy z útlaku iných hlavových nervov a **prejavy útlaku tkaniva hypofýzy** - hypopituitarizmu, parciálneho alebo panhypopituitarizmu.

Diagnostika - Postup určenia diagnózy

Diagnostika hyperprolaktinémie

Spočítava najskôr vo *vylúčení farmakologických príčin, iných ochorení spôsobujúcich hyperprolaktinémiu* - hypotyreózy, vážneho ochorenia obličiek a ochorenia pečene (cirhóza), syndrómu polycystických ovárií. To zabezpečíme dôsledným anamnestickým, fyzikálnym a laboratórnym vyšetrením (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov)

Pri potvrdení signifikantnej hyperprolaktinémie pri jej klinickom koreláte pristupujeme ku *zobrazovacím vyšetreniam* (MRI), *vyšetreniam prípadných komplikácií* (funkcia hypofýzy, útlak zrakovej dráhy, útlak zrakových nervov, osteoporóza,...)

Potrebné je rozlíšiť prolaktinóm od pseudoprolaktinómu - elevácie prolaktínu pri útlaku stopky hypofýzy tumormi, Rathkeho cystou. Hodnoty prolaktínu vtedy veľkosti tumoru nezodpovedajú.

Anamnéza

Prejavy hypogonadizmu muži - letargia, zmeny nálad, prírastok hmotnosti, sexuálna dysfunkcia, problémy s fertilitou.

Prejavy hypogonadizmu ženy - oligo alebo amenorea, prejavy estrogénového deficitu - zmeny nálad, únava, dyspareunia.

Zväčšenie prsníkov obojstranné alebo jednostranné, výtok z prsníkov (galaktorea).

Prejavy útlaku okolitých štruktúr (najmä obmedzenie zrakového poľa - bitemporálna hemianopsia, bolesti hlavy, zvracanie) a hypopituitarizmu (hypogonadizmu, hypokorticismu, hypotyreózy).

Lieková anamnéza, ochorenie štítnej žľazy, obličkové zlyhanie, poškodenie pečene.

Fyzikálne vyšetrenie

Gynekomastia, galaktorea spontánne alebo po zatlačení na prsnú žľazu (vyšetruje endokrinológ a gynekológ a pôrodník).

Prejavy hypogonadizmu muži - distribúcia a rozsah ochlpenia, pomer a rozloženie svalovej masy tuku, vyšetrenie genitálu - pubické ochlpenie, dĺžka penisu, veľkosť testes (vyšetrenie endokrinológom a urológom)

Prejavy hypogonadizmu u žien - prírastok hmotnosti, retencia tekutín, príp. hirzutizmus, vyšetrenie prsníkov, vnútorného a vonkajšieho genitálu, vrátane ultrazvukového vyšetrenia malej panvy (vyšetrenie gynekológom a pôrodnikom)

Invázia do kavernózneho sínusu môže spôsobovať poškodenie hlavových nervov. Veľmi invazívne tumory sa zriedkavo môžu pri invázii kosti prezentovať ako likvorea alebo sekundárna meningitída.

Je dôležité detegovať prípadnú akromegáliu. Hladina prolaktínu býva zvýšená až do 50% pacientov s akromegáliou.

Laboratórne vyšetrenie

Bazálne hladiny prolaktínu – odber aspoň 2 hodiny po prebudení, nalačno, eliminácia stresu z venepunkcie. Pri pochybnostiach možno odber zopakovať, jedno adekvátne vyšetrenie sa však považuje za dostatočné. Funkčné stimulačné testy na diagnostikovanie hyperprolaktinémie sa už neodporúčajú (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov).

Následne vyšetrenie krvi - tyreoidálnych funkčných testov (TSH, fT4), gonadotropínov (FSH, LH), testosterónu u mužov, estradiolu u žien, IGF1 na vylúčenie súbežnej akromegálie, pečeneových testov (AST, ALT, GMT, ALP,

Bi-c) a renálnych parametrov (S-Krea, glomerulárna filtrácia). Vo fertílno m veku pri možnej gravidite je vhodné doplniť tehotenský test - vyšetrenie hCG z krvi. Pri podozrení na hypofyzárnu poruchu panel vyšetrení rozšíriť o hypofyzárne parametre podľa rozhodnutia endokrinológa (S-kortizol, ACTH, Synacthenový test, Na, K).

Všetky vyšetrenia nie je nutné zrealizovať, ak klinický stav, vek pacientky, hladina prolaktínu nesvedčia pre závažnú hyperprolaktinémiiu.

Pri liečbe je potrebný monitoring hladiny prolaktínu na overenie efektu terapie, i podľa závažnosti stavu a výšky hodnôt PRL. Pri makroadenóme s kontaktom na optickú chiazmu monitoring spočiatku i á 1 mesiac, následne každých 3-6 mesiacov.

Diferenciálna diagnostika hyperprolaktinémie v laboratórnom vyšetrení

Prolaktín medzi 20 a 100 ug/l má byť predmetom diferenciálnej diagnostiky, môže byť spôsobený ako mikroprolaktinómom, tak inými príčinami (stres, lieky,...).

Prolaktín v rozmedzí 100 a 250 ug/l zvyčajne zodpovedá prolaktinómu - mikroadenómu.

Hladina prolaktínu nad 250 ug/l zvyčajne zodpovedá prolaktinómu - makroadenómu.

Diskrepancia hladiny PRL a veľkosti adenómu hypofýzy:

Hookov efekt - falošne nízke hodnoty prolaktínu pri vyšetrení imunorádiometrickým vyšetrením (IRMA) sú spôsobené saturáciou protilátok pri extrémne vysokých hladinách prolaktínu. Vhodné je nariadenie séra 1:100 (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov).

Makroprolaktinémia - dominuje tzv. "big" resp "big big" prolaktín, jedná sa o veľké dimerické alebo polymerické molekuly, menej biologicky aktívne, bez klinických prejavov hyperprolaktinémie. Pri asymptomatickej hyperprolaktinémii je vhodné doplniť PEG test - precipitácia v polyetylénglykole alebo gélová filtračná chromatografia (2/⊕⊕⊕○ - navrhujeme/nízka úroveň kvality dôkazov).

Zobrazovacie vyšetrenia

MRI – vyšetrenie magnetickou rezonanciou

MRI je indikované pri opakovane a signifikantne zvýšenej hladine prolaktínu a klinickom obraze hyperprolaktinémie, prípadne hypogonadizmu. Pri náleze adenómu veľkostne nekorelujúceho s hladinou prolaktínu je vhodné zvážiť ako príčinu útlak stopky s utlmením inhibičného efektu dopamínu. Mikroadenómy sa prezentujú ako hypointenzívne lézie pri T1-vážených skenoch. Deviacia stopky alebo asymetria žľazy i pri negatívnom náleze môže poukazovať na mikroadenóm. Vhodné je vyšetrenie s gadolíniom. Makroadenómy sa prezentujú ako sedlo vyplňajúce tumory, môžu byť asociované s kostnou eróziou alebo inváziou do kavernózných sínusov.

MRI vyšetrenie opakujeme v intervale 1 roka (resp. i skôr, napr. i o 3 mesiace pri makroprolaktinómoch, najmä ak nedochádza ku dostatočnému poklesu hladiny resp. sa objavujú symptómy útlaku).

CT vyšetrenie

CT vyšetrenie je indikované len pri kontraindikácii MRI (kovové implantáty, kardiostimulátor, alergia na kontrastnú látku).

Iné vyšetrenia:

Perimeter a vyšetrenie očného pozadia je indikované pri makroadenómoch so supraselárnou expanziou.

Denzitometria je dôležitá najmä pri prejavoch hypogonadizmu, na vylúčenie osteoporózy.

Genetika na vyšetrenie MEN 1 sa ordinuje v špecifických prípadoch t.j. pri kombinácii hyperprolaktinémie s primárnou hyperparatyreózou, pankreatickou endokrinnou neopláziou.

Hyperprolaktinémia a gravidita:

Meranie hladiny prolaktínu nemá v gravidite, vzhľadom k jeho prirodzenému nárastu, význam a neodporúča sa (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov).

Rutínne vyšetrenie MRI v gravidite sa pri mikroprolaktinómoch alebo intraselárne uložených tumoroch nepovažuje za potrebné. Indikované je v prípade klinických prejavov rastu tumoru, napr. pri obmedzení zrakového poľa (1/⊕⊕⊕○ - odporúčame/nízka úroveň kvality dôkazov).

V prípade bolesti hlavy alebo podozrenia z poruchy zrakového poľa u tehotnej pacientky s prolaktinómom je nutné doplniť perimetrické vyšetrenie a MRI vyšetrenie bez podania gadolína (1/⊕⊕○○ - odporúčame/nízka úroveň kvality dôkazov).

Liečba

Prvou líniou liečby je **medikamentózna terapia**. Cieľom je zníženie hladiny prolaktínu s ústupom prejavov hypogonadizmu a zmenšením veľkosti tumoru (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov).

Mikroadenómy zvyčajne neprogredujú, resp. rastú pomaly. Odporúča sa ich ale liečiť s cieľom obnovy gonadálnych funkcií, fertility, prípadne prevencie osteoporózy sprevádzajúcej hypogonadizmus. Liečiť makroadenómy sa odporúča vždy, vzhľadom na aditívne riziko z útlaku.

Pacienti s perzistujúcou hyperprolaktinémiou bez nálezu na hypofýze by, v prípade hypogonadizmu trvajúceho minimálne 6-12 mesiacov, mali byť taktiež liečení.

Dopaminergné agonisty

Stimulujú D2 receptory laktotropných buniek hypofýzy, s následným znížením produkcie prolaktínu a zmenšením veľkosti adenómu. Poznáme:

- *bromokryptín 2,5mg tbl* - 5 mg denne (mikroprolaktinómy), 7,5 mg max. resp. až do 20 mg denne (makroprolaktinómy),
- *quinagolid 25, 50, 75, 150 ug tbl* - 75 ug denne (mikroprolaktinómy), 150-300 ug denne, resp. max. až 750 ug denne (makroprolaktinómy),
- *kabergolín 0,5mg tbl* - 0,5 mg týždenne (mikroprolaktinómy), 1-3 mg týždenne, resp. max. až do 11 mg týždenne (makroprolaktinómy).

Kabergolín je považovaný za efektívnejšiu alternatívu ako bromokryptín, má vyššiu afinitu ku dopamínovým receptorovým väzobným miestam a dosiahne sa ním výraznejšia redukcia veľkosti tumoru (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov). Podľa výsledkov štúdií bromokryptín znížil veľkosť hypofyzárneho tumoru asi o 50% u 2/3 pacientov, v porovnaní s 90% zmenšenia tumoru pri kabergolíne. Kvôli nežiadúcim účinkom bromokryptínu je i compliance pri kabergolíne vyššia. V odporúčaníach medzinárodných endokrinologických spoločností sa kabergolín posunul na liek prvej voľby v liečbe hyperprolaktinémie. Bromokryptín sa vzhľadom k vysokému počtu pacientiek liečených v gravidite považoval za liek prvej voľby pri plánovaní tehotnosti a v gravidite. V súvislosti s nárastom počtu štúdií o bezpečnosti liečby kabergolínom v gravidite však i liečba kabergolínom prichádza do úvahy v indikovaných prípadoch (rozsiahle tumory, progresia rastu, intolerancia bromokryptínu).

Nežiadúce účinky liečby sú výraznejšie pri bromokryptíne, dominujú dyspeptické ťažkosti, ortostatická hypotenzia, depresia.

Liečba mikroprolaktinómov

Liečba nie je potrebná u žien s mierne zvýšenou hladinou prolaktínu s pravidelnou menštruáciou, ktoré neplánujú graviditu (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov). U žien s hypogonadizmom a s miernou galaktoreou neplánujúcich graviditu je možné buď podávanie perorálnej antikoncepcie alebo podávanie dopaminergných agonistov (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov). Liečba nie je potrebná u žien s mikroprolaktinómom v menopauze. Napriek nepodávaniu liečby sú ale vhodné kontroly prolaktinémie a eventuálne MRI raz ročne.

Pri zahájení terapie hyperprolaktinémie dopaminergnými agonistami pri mikroprolaktinómoch je pri normalizácii prolaktinémie a zmenšení adenómu na MRI možné znižovanie dávky. Po 2 rokoch môžeme prerušiť liečbu s následnou kontrolou, iniciálne á 3 mesiace, následne i raz ročne podľa výsledkov, veku a stavu pacientky (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Liečba makroprolaktinómov

V liečbe sa používajú *dopaminergné agonisty*. Podľa odporúčení medzinárodných spoločností sú už s výnimkou gravidity ako prvá línia dopaminergné agonisty 2. generácie (kabergolín, quinagolid). I pri útlaku makroadenómu na optickú chiazmu je pred prípadným invazívnym riešením najskôr vhodný 3-týždňový terapeutický test s dopaminergným agonistom 2.generácie, ak nedôjde ku zlepšeniu resp. sa stav zhorší, je potrebné zväziť

chirurgické riešenie. V prípade normalizácie prolaktinémie a viac ako 50% redukcii objemu adenómu za 2 roky je možné skusmo dávku znížiť, nutné sú ale kontroly hladiny prolaktínu a MRI.

Rezistencia na liečbu dopaminergnými agonistami

Jedná sa o zlyhanie liečby v dosiahnutí normoprolaktinémie a o zlyhanie viac ako 50% redukcii objemu prolaktinómu, zvyčajne v dôsledku redukovaného množstva D2 receptorov. Častejšie sa vyskytuje u makroprolaktinómov, najmä u mužov. Možný je i vývoj tzv. neskorej rezistencie po iniciálnej dobrej odpovedi. Jednou z možností (pri pôvodnom podávaní bromokryptínu) je použitie dopaminergného agonistu vyššej rady - kabergolín, resp. quinagolid (1/⊕⊕⊕⊕). Pri užívaní kabergolínu alebo quinagolidu je možnosť využitia vyšších ako bežných dávok, až do maximálnej tolerovanej dávky. Uvedené možnosti sa odporúča uprednostniť pred využitím chirurgickej liečby a rádioterapie (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov), ktoré predstavujú až druhú líniu liečby.

Rezistencia na podávanie dopaminergných agonistov nie je totožná s intoleranciou lieku, kedy sa jedná o nežiaduce účinky terapie.

Symptomatickí pacienti s hyperprolaktinémiou a intoleranciou kabergolínu alebo s rezistenciou na liečbu by mali byť ponúknutí na transsfenoidálne chirurgické riešenie. Pri zlyhaní chirurgického riešenia resp. pri malígnom alebo agresívne rastúcom prolaktinóme je vhodné zahájiť rádioterapiu (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Chirurgická liečba

Podľa veľkosti *selektívna transsfenoidálna adenomektómia* až transkraniálny prístup. Rezervovaná je pre zlyhanie alebo intoleranciu medikamentózneho terapie, resp. invazívne rastúce prolaktinómy, a veľké cystické alebo zakrvácané prolaktinómy. Pri veľkých nálezoch zvyčajne nedosiahneme odstránenie adenómu bez rezídua, 7-50% chirurgicky resekovaných prolaktinómov recidivuje. Medzi nežiaduce účinky chirurgickej liečby patrí hypopituitarizmus, diabetes insipidus, únik likvoru a lokálna infekcia.

Rádioterapia

Stereotaktická rádiochirurgia gamanožom alebo lineárnym urýchľovačom je indikovaná pre situácie zlyhania medikamentózneho i chirurgickej liečby. Ku normalizácii prolaktinémie dochádza asi u 1/3 pacientov. Maximálny efekt liečby sa môže dostaviť s oneskorením až do 20 rokov. Nie je vhodná pri kontakte adenómu s optickou chiazmou. Rizikom rádioterapie je vznik hypopituitarizmu, poškodenie kraniálnych nervov alebo vznik sekundárnych tumorov.

Sledovanie pacienta

Pacient by mal byť sledovaný s klinickým vyšetrením, s vyšetrením hladiny prolaktínu (a podľa stavu i s vyšetrením ďalších laboratórnych parametrov), s vyšetrením MRI a prípadne i s vyšetrením perimetra v intervaloch podľa veľkosti TU, podľa druhu liečby a veku pacienta.

Liečba medikamentózne indukovanej hyperprolaktinémie

U symptomatického pacienta s podozrením na hyperprolaktinémiu indukovanú liekmi je vhodné liečbu prerušiť na 3 dni, alebo ju vymeniť za iný liek, s kontrolou hladiny PRL následne (2/⊕⊕○○). Psychiatrické lieky by nemali byť upravované bez konzultácie so špecialistom psychiatrom. V prípade nemožnosti prerušenia liečby alebo nejasej korelácie vzniku ťažkostí s liečbou doplníme MRI hypofýzy a hypotalamu (1/⊕○○○ - odporúčame/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Asymptomatickú liekmi indukovanú hyperprolaktinémiu nie je potrebné liečiť (2/⊕⊕○○ - navrhujeme/nízka úroveň kvality dôkazov).

Liečba dopaminergnými agonistami je v indikácii medikamentózne podmienenej hyperprolaktinémie kontroverzná, k normalizácii hladiny prolaktínu dôjde u menej ako 75% pacientov, rizikom je tiež exacerbácia psychiatrického ochorenia.

V prípade hypogonadizmu resp. zníženia kostnej hustoty indukovaných medikamentózne navodenou hyperprolaktinómiou, je vhodné zvážiť substitučnú liečbu estrogénmi alebo testosterónom (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Liečba prolaktinómu v gravidite

Neliečená hyperprolaktinémia môže byť príčinou infertility a porúch menštruačného cyklu. Napriek tomu môže byť prolaktinóm diagnostikovaný v tehotenstve. Zvyčajne sa ale jedná o sledovanú a liečenú pacientku.

U žien s makroprolaktinómami bez efektu liečby dopaminergnými agonistami alebo pri ich intolerancii je vhodné pred otehotnením zvážiť chirurgickú resekciu tumoru (1/⊕○○○). Je však potrebné vziať do úvahy riziko pooperačného hypopituitarizmu s nutnosťou využitia techník asistovanej reprodukcie na otehotnenie, tak ako i doživotnú potrebu hormonálnej substitučnej terapie.

U žien so známym prolaktinómom sa odporúča liečbu dopaminergnými agonistami prerušiť hneď po zistení gravidity (1/⊕⊕○○○ - odporúčame/nízka úroveň kvality dôkazov).

U žien s makroadenómami, najmä pri ich invazívnom raste alebo kontakte s optickou chiazmou, a ak predtým nepodstúpili chirurgickú alebo radiačnú liečbu, sa odporúča v liečbe počas gravidity pokračovať (1/⊕○○○ - odporúčame/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Mikroprolaktinómy:

Prognóza: 24% mikroprolaktinómov v gravidite spontánne vymizne, len 2,6-5% sa zväčší.

Liečba: odporúča sa liečbu ukončiť hneď po potvrdení gravidity a pacientku pravidelne kontrolovať pomocou vyšetrenia perimetra a podľa prípadných prejavov expanzie. Hladina prolaktínu nie je použiteľná. Pri podozrení na rast prolaktinómu je vhodné doplniť MRI vyšetrenie bez podania gadolína a prípadne liečbu bromokryptínom obnoviť.

Makroprolaktinómy:

Prognóza: v gravidite je riziko symptomatického rastu prolaktinómu najmä u makroprolaktinómov - 20-30%, vhodné je sledovanie pacientky oftalmológom.

Liečba:

Výber lieku:

Pri plánovaní fertility resp. počas gravidity je v liečbe preferovaný bromokryptín, bezpečný pre matku i plod (1/⊕⊕○○○ - odporúčame/nízka úroveň kvality dôkazov). Sú k dispozícii i štúdie s podávaním kabergolínu, jedná sa ale o menšie skupiny pacientiek v porovnaní s bromokryptínom. Quinagolid nemá dostatok dát na použitie v gravidite a nemal by sa predpisovať ženám, plánujúcim graviditu.

Vynechanie liečby - pri intraselárnom ohraničení tumoru terapiou pred graviditou, s prihliadnutím na veľkosť TU. Ponechanie liečby - u makroadenómov s invazívnym rastom do okolitých štruktúr. Taktiež pri kontakte tumoru s optickou chiazmou.

Vrátenie liečby v priebehu gravidity - ak liečbu prerušíme, v prípade podozrenia na progresiu rastu adenómu (zhoršenie perimetra alebo príznaky útlaku) je vhodné po potvrdení na MRI obnoviť liečbu bromokryptínom alebo prípadne v 2. a 3. trimestri prejsť na terapiu kabergolínom.

Liečbu asi týždeň pred pôrodom ukončujeme kvôli rozbehnutiu laktácie.

Chirurgická liečba

- ak nie je liečba predkoncepčne dostatočne efektívna, je vhodné zvážiť pred otehotnením chirurgickú resekciu tumoru, treba ale brať do úvahy riziko vzniku hypopituitarizmu a následný negatívny vplyv na otehotnenie.

- v prípade adenómu rezistentného na medikamentóznú liečbu je krajným riešením zvoliť v 2. trimestri transsfenoidálnu adenomektómiu.

Rozhodnutie o spôsobe vedenia pôrodu je vhodné po dohovore pôrodníka a endokrinológa. Prírodný pôrod nie je pri mikroprolaktinóme kontraindikovaný, pri makroprolaktinóme je potrebné rozhodnúť sa podľa konkrétneho nálezu.

Prognóza

Prolaktinómy majú zvyčajne dobrú prognózu, je dostupná efektívna medikamentózna liečba.

Lepšiu prognózu majú mikroprolaktinómy ktoré sa častejšie diagnostikujú u žien, muži majú adenómy zvyčajne zistené v štádiu makroprolaktinómov s vyšším rizikom komplikácií.

Zriedkavo je pre rezistenciu na liečbu alebo závažný rozsah s rizikom ohrozenia zrakovej dráhy potrebné pristúpiť ku chirurgickému riešeniu alebo ožiareniu.

Malígne prolaktinómy sú taktiež extrémne zriedkavé, doposiaľ ich bolo popísaných v literatúre asi 50, a sú definované metastatickým rozsevom v rámci alebo mimo centrálneho nervového systému. Liečba je komplikovaná a prežívanie je asi 1 rok.

Stanovisko expertov

Pri poklese hladiny prolaktínu dochádza ku ústupu potiaží, obnoveniu fertility. S výnimkou útlaku optickej chiazmy alebo hypopituitarizmu pri rozsiahlych nádoroch môže pacient vykonávať pracovnú činnosť bez obmedzenia.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Komplexnú starostlivosť o pacienta zabezpečuje endokrinológ a pediatrický endokrinológ.

Primárny záchyt prolaktinómov je obvykle v gynekologických, endokrinologických, pediatrických endokrinologických, urologických a neurologických ambulanciách alebo pri MR a CT vyšetreniach mozgu z inej indikácie.

Pacienta by mal vždy vyšetriť endokrinológ a vylúčiť okrem hypogonadizmu i inú hypofyzárnu hormonálnu poruchu.

V diagnostike pri laboratórnych vyšetreniach participuje lekár z odboru laboratórnej medicíny, pri zobrazovacích vyšetreniach sa na starostlivosti o pacienta podieľa rádiológ. Oftalmológ diagnostikuje prípadnú obmedzenie zrakového poľa resp. prejavy útlaku zrakovej dráhy pri supratentoriálnom raste makroadenómu. Gynekológ môže verifikovať prejavy hypogonadizmu u žien. V prípade potreby sa do starostlivosti o pacientov pripája neurochirurg a rádioonkolog.

Ďalšie odporúčania

Pacienti s hyperprolaktinémiou majú vo väčšine prípadov zachovanú pracovnú schopnosť s výnimkou makroprolaktinómov s okolitým prerastaním a s útlakovými prejavmi.

Štandardná kontrola sa vykonáva v 3-mesačných, polročných resp. ročných intervaloch (individuálne podľa klinického stavu a druhu liečby).

Pacienti vyžadujúci medikamentóznú liečbu pri MR náleze rezídua tumoru aj po normalizácii hodnoty PRL zostávajú dispenzarizovaní doživotne.

U pacientov s makroprolaktinómom, ktorým bola dávka dopaminergných agoistov znížená, alebo boli úplne vynechané z liečby, je potrebné meranie hladiny PRL každé 3 mesiace počas prvého roka, potom minimálne 1x ročne- pri zvýšení hladiny PRL i s kontrolou MR.

V prípade perzistencie tumoru je pacient doživotne dispenzarizovaný.

Pri normalizácii hladiny prolaktínu a vymiznutí adenómu na MRI je vhodné pacienta ďalej sledovať ešte minimálne 5 rokov.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Pacient v súvislosti s procesom diagnostiky a možnosťami liečby podpisuje informovaný súhlas o poučení o diagnóze a zvolenom spôsobe diagnostiky a liečby.

Formulovanie informovaného súhlasu optimálne právny expertom MZ SR.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Literatúra

1. Voglová V, Hyperprolaktinémie in Lazúrová I, Payer J eds, Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii, Vienala s.r.o. Košice 2008
2. Lee D-Y, Oh Y-K, Yoon B-K, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. Am J Obstet Gynecol. 2012. 206:213.e1-5
3. Aron DC, Finding JW, Tyrell B, Hypothalamus and Pituitary Gland in Gardner DG, Shoback D eds , Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Eight Edition, McGraw Hill 2007
4. Melmed et al, Clinical Practice Guideline - Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrin Metab, February 2011, 96(2):273-288
5. Melmed S, Kleinberg D, Anterior pituitary. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008 Swiglo BA , Murad MH , Schünemann HJ , Kunz R , Vigersky RA , Guyatt GH, Montori VM 2008 A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J Clin Endocrinol Metab 93:666–673

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília. Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť 1. mája 2020.

Peter Pellegrini, v. r.
predseda vlády
poverený riadením Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky