

Macroprolactinaemiával társuló hypophysismacroadenoma kezelése quinagoliddal

LAKATOS GERGELY¹ ■ SZÜCS NIKOLETTE DR.² ■ KENDER ZOLTÁN DR.²
 CZIRJÁK SÁNDOR DR.³ ■ RÁCZ KÁROLY DR.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest (orvostanhallgató)

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

³Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest

A jelenlegi általános nézet szerint a makroprolaktin biológiailag inaktív molekula, ezért szérumszintjének növekedése aligha bír patológiai jelentőséggel. A szerzők 80 éves férfi esetét ismertetik, akinél egyéb társbetegségek mellett sella-MR-vizsgálattal 21×12×12 mm-es intra- és parasellaris hypophysisadenomát mutattak ki. A szérumszintvizsgálat jelentős mértékű macroprolactinaemiát igazolt (összes prolaktin: 514 ng/ml, referenciatartomány 1,6–10,7 ng/ml; makroprolaktin 436 ng/ml, monomer prolaktin 78,2 ng/ml). A hypophysis-pajzsmirigy tengely vizsgálata szubklinikai primer hypothyreosist mutatott ki, a hypophysis-mellékvese tengely működése normális volt. Egyéb hormonleletei a normális tartomány alsó harmadában levő gonadotrophormon-szintek mellett csökkent tesztoszteronszintet, valamint normális inzulinszerű növekedési faktor-1-szintet igazoltak. Bár a jelenlegi szakmai ajánlások többsége macroprolactinaemia esetén feleslegesnek tartja a prolaktintermelő hypophysisadenomákban és egyéb valódi hyperprolactinaemiás állapotokban kiváló hatású dopaminagonista kezelést, a szerzők dopaminagonista quinagolidkezelést alkalmaztak. A tartós gyógyszeres kezelés a prolaktinszintet csaknem normálra csökkentette (12,3 ng/ml), és kilenc hónappal a kezelés megkezdése után elvégzett sella-MR-vizsgálat a hypophysisdaganat mintegy negyedére zsugorodását mutatta ki. A szerzők felvetik, hogy esetükben a prolaktintermelő adenoma makroprolaktint is termelt, és javasolják macroprolactinaemiával társuló hypophysismacroadenomák esetében a dopaminagonista kezelés megkísérlését.

Kulcsszavak: macroprolactinaemia, prolaktintermelő hypophysisadenoma, dopaminagonista

Macroprolactinemia associated with pituitary macroadenoma: treatment with quinagolide

According to current concept, macroprolactin is biologically inactive and, therefore, its accumulation in serum has little, if any, pathological significance. Authors present the history of a 80-year-old man who proved to have, among other associated disorders, an intra- and parasellar pituitary tumor measuring 21×12×12 mm in size which was revealed by pituitary MRI. His hormonal evaluation indicated a marked hyperprolactinemia mainly due to macroprolactinemia (total prolactin, 514 ng/ml; reference range, 1.6–10.7 ng/ml; macroprolactin 436 ng/ml, monomer prolactin 78.2 ng/ml). Tests for function of the pituitary-thyroid axis showed a mild subclinical primary hypothyroidism. The function of the pituitary-adrenal axis was normal, and other hormonal tests revealed low-normal serum gonadotropins and decreased testosterone level, whereas serum insulin-like growth factor I was normal. Although the majority of current guidelines state that dopamine-agonist treatment which is successfully used in prolactin-producing pituitary tumors and in other hyperprolactinemic disorders is unnecessary in patients with macroprolactinemia, the authors introduced a dopamine-agonist, quinagolide. During prolonged treatment, plasma prolactin returned close to the upper limit of normal (12.3 ng/ml) and 9 months after the beginning of treatment pituitary MRI showed a remarkable shrinkage of the pituitary tumor. Authors propose that in this patient the pituitary tumor secreted macroprolactin, and they recommend a treatment trial with dopamine-agonist in pituitary macroadenomas associated with macroprolactinemia.

Keywords: macroprolactinemia, prolactin-producing pituitary adenoma, dopamine-agonist

(Beérkezett: 2010. április 11.; elfogadva: 2010. április 29.)

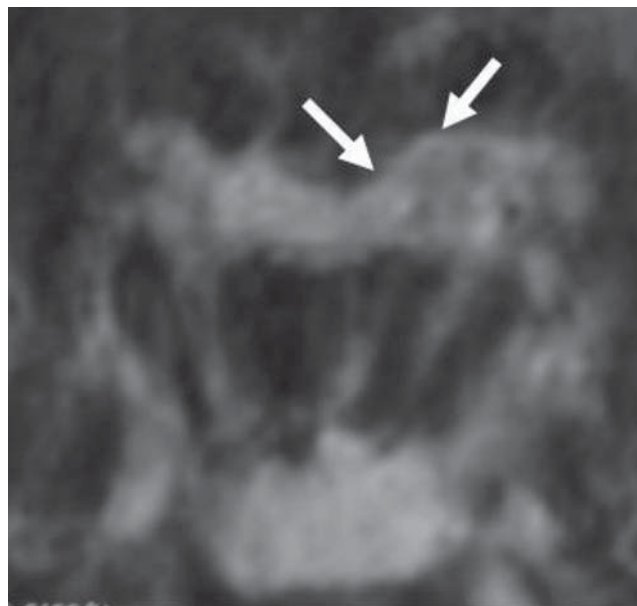
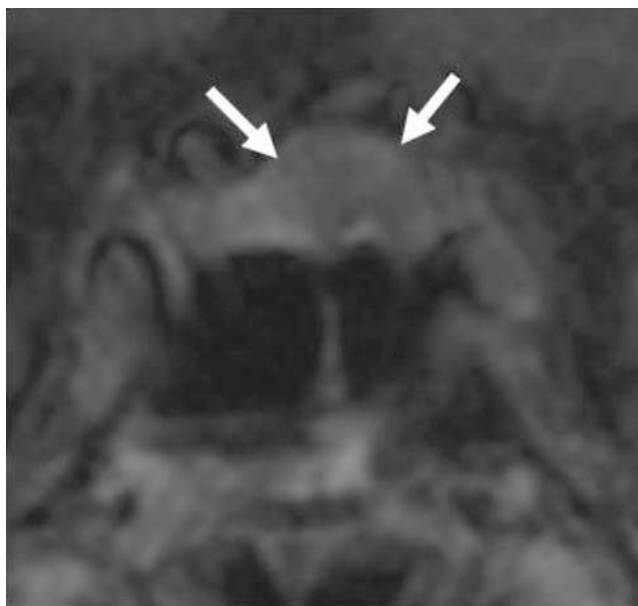
In vivo környezetben a prolaktin három formában fordul elő. A 23 kDa molekulatömegű monomer prolaktin a szérumban kimutatható összes prolaktinnak mintegy 85%-át teszi ki, és ez a forma rendelkezik biológiai aktivitással. Az életkor előrehaladtával koncentrációja csökken, ami idősebb férfiakban akár 55%-os csökkenést eredményez a fiatalkori szinthez képest [1, 2]. Mai általános nézet szerint a prolaktintermelő hypophysadenomákkal és a hypothalamus vagy a hypophysisnyél kompresszióját okozó sella tájéki térszűkítő folyamatokkal összefüggő hyperprolactinaemiát a monomer prolaktin szérumkoncentrációjának növekedése okozza [3]. A kovalens kötéssel kapcsolt 45–60 kDa molekulatömegű dimer prolaktin (big prolactin) a szérum összes prolaktintartalmának mintegy 10–15%-a. A >100 kDa molekulatömegű makroprolaktin (big-big prolactin) esetében a prolaktinmolekula immunglobulinokkal alkotott antigén-antitest komplex formájában van jelen [4]. Egészséges egyének szérumában a makroprolaktin az összes prolaktin alig 1%-a, míg hyperprolactinaemiás egyéneknél gyakorisága – a vizsgált populációtól és a prolaktinvizsgálatra használt módszertől függően – 10% és 46% között van [5, 6, 7].

A makroprolaktin biológiailag inaktív molekula, ezért szérumkoncentrációjának növekedése nem okoz hyperprolactinaemiára jellemző tüneteket (nőkben oligo-, amenorrhoea, infertilitás, galactorrhoea, hypoöstrogenismus; férfiakban libidocsökkenés, erectilis zavar, infertilitás, gynecomastia, hypogonadismus) [6]. Több vizsgálat rámutatott arra, hogy hypophysismicroadenomában szenvedő betegek jelentős részében a hyperprolactinaemiát macroprolactinaemia okozza; ilyen esetekben a makroprolaktin felszaporodásával összefüggő hyperprolactinaemia nem a daganatsejtek

prolaktintermelésére, hanem a makroprolaktin lassú metabolizmusára vezethető vissza. A hormonálisan inaktív hypophysisadenomák és prolaktintermelő hypophysisdaganatok kezelése eltérő, ezért a macroprolactinaemia patológiai jelentőségének túlbecslése diagnosztikai tévedéshez és felesleges terápiás beavatkozásokhoz vezethet [4, 8, 9]. Esetünk ismertetésével ezzel ellenkező megfigyelésünkre kívánjuk felhívni a figyelmet; hypophysismacroadenomában szenvedő idős betegünkben a döntően makroprolaktin okozta hyperprolactinaemia nem hormonálisan inaktív, hanem prolaktintermelő hypophysisdaganatot jelzett, amit a dopaminagonista kezelésre kialakult jelentős daganatregresszió bizonyított. Esetünk arra figyelmeztet, hogy a macroprolactinaemia patológiai jelentőségének alulbecslését is el kell kerülnünk.

Esetbemutató

A 80 éves férfi beteg távolabbi anamnézisében gyermekkorban tonsillectomia, 30 éve bal oldali lágyéksérv, 10 éve nodi haemorrhoidalis, nyolc éve mellkasi panaszok miatt kardiológiai vizsgálatok és kezelés, három éve jobb combfeszítő izom szakadása miatt műtét, három éve prostatahypertrophia és két éve hypacusis szerepeltek. 2008 májusában jobb oldali hemiparesis és krónikus vascularis encephalopathia miatt elvégzett koponya-CT-, majd MR-vizsgálat a jobb oldali arteria cerebri anterior kezdeti szakaszának szűkületét, a sinus cavernosusban futó tág verőér arteria cerebri mediával alkotott anastomosisát, valamint az intra- és bal oldali parasellaris régióban 21×12×12 mm-es, kissé inhomogén térfoglaló képletet mutatott ki (1. ábra). A hypophysisnyél balról jobbra deviált, a chiasma környezete



1. ábra | Macroprolactinaemiával társuló hypophysismacroadenoma MRI-képe a felismeréskor (bal oldali kép) és kilenc hónapos quinagolidkezelés után (jobb oldali kép)

szabad volt. A sellatájéki térszűkítő folyamat kivizsgálása előtt 2008. szeptemberben nyugalmi és terheléses myocardiumszcintigráfiát végeztek, a vizsgálat az inferior fal apicalis harmadának mérsékelt ischaemiáját és irreverzibilis aktivitáscsökkenését mutatta ki. 2008. októberben szemészeti vizsgálat időskori szürke hályogot véleményezett, a látótér mindkét szemén ép volt.

A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikára felvételekor, 2008. októberben a beteg esténként jelentkező száraz köhögést, éjszakai nycturiát, fáradékonyságot, rövid távú memóriazavart, mindkét alsó végtagi ödémát és testsúlynövekedést panaszolt. Fejfájásról nem számolt be. Fizikális vizsgálattal arányos elhízást (testsúly: 130 kg, testmagasság: 189 cm, BMI: 36,4), a bőrön rubinnevusokat, mindkét oldali gynecomastiát észleltünk, testszörszete nemének és korának megfelelő volt. A szívhatár balra két harántujjal nagyobb volt, zöreje nem volt hallható. Májja két harántujjal haladta meg a jobb bordaívét. Vérnyomása 110/70 Hgmm, pulzusa 60/min volt. A vérkép, vércukor-, koleszterin-, triglicerid-, máj- és vesefunkciós vizsgálatok, szérum-elektrolit- és vizeletvizsgálat nem mutatott kóros eltérést. Az oszteodenzitometriás vizsgálat eredménye normális volt.

A hormonvizsgálatok enyhén csökkent reggeli szérumkortizolszintet mutattak (7 µg/dl, normális tartomány: 8–25), azonban a Synacthen-teszt nem igazolt hypadreniát (Synacthen iv. injekció után egy órával szérumkortizolszint 29,4 µg/dl; normális: >20). A hypophysis-pajzsmirigy tengely vizsgálat enyhe szubklinikai primer hypothyreosist igazolt (TSH: 5,48 mIU/L, normális tartomány: 0,35–4,94 mIU/l; fT4: 0,73 ng/dl, normális tartomány: 0,7–1,8 ng/dl). A szérum-FSH 4,2 mU/ml (normális tartomány: 1,8–9,8), az LH 2,8 mU/ml (normális tartomány: 1,3–11,8 mU/l), a szérumtesztoszteron 146 ng/dl volt (normális tartomány: 300–800 ng/dl). A növekedési hormon 0,1 ng/ml (normális tartomány: 0–6 ng/ml), a szérum inzulinszerű növekedési faktor I 98 ng/ml volt (normális tartomány: 54–204,4 ng/ml). A szérum összes prolaktin-koncentrációja mintegy ötvenszeresen haladta meg a normális tartomány felső határát (514 ng/ml, normális tartomány: 1,6–10,7), amelynek csaknem 85%-át a biológiailag inaktív makroprolaktin tette ki (436 ng/ml), míg a biológiailag aktív monomer prolaktin koncentrációja 78,2 ng/ml volt. Diabetes insipidus a vizeletfajsúly és napi vizeletmennyiség alapján kizárható volt.

Bár a betegnél a biológiailag aktív monomer prolaktin szérumkoncentrációja nem érte el a prolaktintermelő hypophysismacroadenomákra jellemző jelentősen emelkedett értéket (>250 ng/ml), és a monomer prolaktinszint nem túlzottan jelentős növekedését a daganat okozta nyélkompresszió is magyarázhatta, a beteg idős kora és a társuló betegségek miatt a prolaktintermelő hypophysismacroadenomák elsődleges kezelésére ajánlott dopaminagonista kezelést vezettünk be.

Kiseb kezdő adagokat követően szájon át 0,075 mg quinagolid napi egyszeri adagolása után egy hónappal az összes prolaktin-szint 23,9 ng/ml-re, majd a későbbiekben 12,3 ng/ml-re csökkent. A gyógyszeres kezelés megkezdése után kilenc hónappal elvégzett MR-vizsgálat a hypophysisdaganat mintegy negyedére zsugorodását mutatta ki (1. ábra). A quinagolidkezelés folytatása mellett a beteget rendszeresen ellenőrizzük.

Megbeszélés

Prolaktintermelő hypophysismacroadenomák esetében a szérum monomer prolaktin-szintje rendszerint 250 ng/ml felett van (gyakran több 1000 ng/ml). A hormonálisan inaktív hypophysisadenomák (és egyéb sellatájéki térszűkítő folyamatok) ugyan nem termelnek prolaktint, de a hypothalamus és/vagy a hypophysisnyél kompressziója miatt a hypophysis-laktotropsejtek dopamin általi gátlása elégtelenné válhat, ami mérsékelt (rendszerint <100 ng/ml) hyperprolactinaemiához vezethet. Bár a prolaktintermelő hypophysismacroadenomák és a hormonálisan inaktív hypophysisadenomákhoz társuló hyperprolactinaemia elkülönítésében a monomer prolaktinkoncentrációk eltérő mértékű növekedését fontos támpontnak tartjuk, a klinikai gyakorlatban bizonytalan esetek is előfordulhatnak. Ilyenkor e kétféle kórok elkülönítését a dopaminagonista kezelés eltérő hatékonyságára alapozhatjuk. A prolaktintermelő hypophysisadenomák jellemző sajátossága a dopaminagonista kezelésre létrejövő kiemelkedően kedvező terápiás válasz; a hyperprolactinaemia és annak klinikai következményeinek megszüntetésén kívül a kezelés a prolaktintermelő hypophysisadenoma regresszióját váltja ki. Ezzel szemben hormonálisan inaktív hypophysisadenomákhoz társuló hyperprolactinaemiában a dopaminagonista kezelés nem vált ki adenomaregressziót, bár a kezelés a prolaktintermelő adenomákhoz hasonlóan ilyenkor is megszünteti a hyperprolactinaemiát. Hazánkban elsőként választandó készítményként rendszerint bromocriptint alkalmazunk, betegünknel azonban a társuló cardiovascularis betegség miatt quinagolidterápiát vezettünk be. Irodalmi adatok szerint fél éves quinagolidkezelés prolaktintermelő hypophysismacroadenomában szenvedő betegek 87,5%-ában normalizálja a szérum monomer prolaktin-szintjét és a betegek egynegyedében több mint 80%-kal csökkenti a macroadenoma méretét [10]. Bár betegünkben a monomer prolaktin-koncentráció mérsékelt növekedése hormonálisan inaktív hypophysismacroadenomára utalt, a quinagolidkezelésre bekövetkező adenomaregresszió egyértelműen prolaktintermelő hypophysismacroadenomát bizonyított.

A hypophysismacroadenoma és macroprolactinaemia társulása ritka. Egy tanulmány 106 hyperprolactinaemiás beteg adatainak feldolgozásával mindössze 2%-osnak találta a macroprolactinaemia és hypophysismacroadenoma egyidejű előfordulását [5]. Egy másik

vizsgálatban 113 hyperprolactinaemiás beteg közül hétnek volt hypophysismacroadenomája, de egyetlen hypophysismacroadenomás esetben sem észleltek macroprolactinaemiát [6]. *Pinto és mtsai* [11] kimutatták, hogy prolaktintermelő hypophysismicroadenomás esetekben a monomer prolaktin felszaporodásával járó hyperprolactinaemiával szemben a biológiailag inaktív makroprolaktin mennyiségének növekedése nem váltja ki a TSH szekréciónak gátlását a hypothalamicus dopaminerg feed-back mechanizmuson keresztül. Ez lehetőséget teremthet arra, hogy dopaminantagonista adását követően a szérumban TSH/prolaktin arány változása alapján elkülöníthessük a macroprolactinaemiát és a prolaktintermelő hypophysismicroadenomát; >1 TSH/prolaktin hányados macroprolactinaemiát, míg <1 hányados prolaktintermelő hypophysismicroadenomát valószínűsít [11]. A teszt diagnosztikai értékét prolaktintermelő hypophysismacroadenoma esetében azonban még nem vizsgálták.

Esetünkben a hypophysismacroadenoma és macroprolactinaemia együttes jelenléte, valamint a dopaminagonista kezelésre megfigyelt kedvező terápiás válasz arra enged következtetni, hogy a macroprolactinaemia összefüggésben állhatott a hypophysismacroadenoma jelenlétével. *Mounier és mtsai* szokatlan immunhisztokémiai megjelenésű prolaktinaggregátumot találtak macroprolactinaemiával társuló prolaktintermelő hypophysismacroadenomában, ami feltételezésük szerint az adenomaszövetben makroprolaktin jelenlétére utalt [12]. *Boyle és mtsai* saját esetükhöz hasonlóan jelentős macroprolactinaemiával és mérsékelt monomerprolaktinszint-növekedéssel járó beteg kórtörténetét ismertették, akinél a megnövekedett makroprolaktin- és monomerprolaktin-szint dopaminagonista cabergolinkezelésre csökkent, majd a terápia befejeztével újra növekedett [13].

Következtetések

A macroprolactinaemia eddigi szerepe jóformán abból állt, hogy a klinikai szempontból álpozitív eseteket kiszűrjük, és ezzel a beteget megkíméljük a felesleges kezeléstől, illetve annak esetleges mellékhatásaitól. Betegünkben a macroprolactinaemia hypophysismacroadenomával állt összefüggésben; a dopaminagonista quinagolid kiváló terápiás hatékonysága prolaktintermelő hypophysismacroadenomát bizonyított. Feltéte-

lezzük, hogy betegünkben a prolaktintermelő adenoma makroprolaktint is termelt. Macroprolactinaemiával társuló hypophysismacroadenomák esetében javasoljuk a dopaminagonista kezelés megkísérlését.

Irodalom

- [1] *Blackman, M. R.*: Pituitary hormones and aging. *Endocrinol. Clin. N. Am.*, 1987, 16, 981–984.
- [2] *Iranimesh, A., Mulligan, T., Veldhuis, J. D.*: Mechanism subserving the physiological nocturnal hypoprolactinemia of healthy older men: dual decline in prolactin secretory burst mass and basal release with preservation of pulse duration, frequency and interpulse interval – a general clinical research study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 99, 1083–1090.
- [3] *Chahal, J. A. E., Schlechte, J.*: Hyperprolactinemia. *Pituitary*, 2008, 11, 141–146.
- [4] *Sadideen, H., Swaminathan, R.*: Macroprolactin: what is it and what is its importance? *Int. J. Clin. Pract.*, 2006, 60, 457–461.
- [5] *Vallette-Kasic, S., Morange-Ramos, I., Selim, A. és mtsai*: Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 581–588.
- [6] *Hauche, O. M., Rocha, A. J., Maia, A. C. és mtsai*: Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin. Endocrinol.*, 2001, 57, 327–331.
- [7] *Toldy E., Lócsei Z., Szabolcs I. és mtsai*: Macroprolactinemia differenciáldiagnosztikai jelentősége hyperprolactinaemiában. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 2121–2127.
- [8] *Suliman, A. M., Smith, T. P., Gibney, J. és mtsai*: Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin. Chem.*, 2003, 49, 1504–1509.
- [9] *Toldy, E., Lócsei, Z., Szabolcs, I. és mtsai*: Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Endocrine*, 2003, 22, 267–273.
- [10] *Di Sarno, A., Landi, M. L.*: The effect of quinagolid and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin. Endocrinol.*, 2000, 53, 53–60.
- [11] *Pinto, L. P., Hanna, F. W. F., Evans, L. M. és mtsai*: The TSH response to domperidone reflects the biological activity of prolactin in macroprolactinaemia and hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2003, 59, 580–584.
- [12] *Mounier, C., Trouillas, J., Claustrat, B.*: Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Human Reproduction*, 2003, 18, 853–857.
- [13] *Boyle, J. B., McLellan, A. R.*: What is the clinical relevance of macroprolactinaemia? A clinical case report. *Endocrine Abstracts*, 2003, 6, P16.

(Rácz Károly dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: racz@bel2.sote.hu)