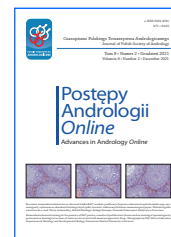




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego  
Journal of Polish Society of Andrology

**Postępy Andrologii Online**  
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



# HIPERPROLAKTYNEMIA U MĘŻCZYŹN – DIAGNOSTYKA I LECZENIE

## HYPERPROLACTINEMIA IN MEN – DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Sylwia Szpak-Ulczok 

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach  
sylwia.ulczok@gmail.com, tel. 32 278 93 01

\*Autor do korespondencji/corresponding author: Sylwia Szpak-Ulczok, Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, 44-100 Gliwice, Wybrzeże Armii Krajowej 15  
tel. 32 278 93 01, e-mail: sylwia.ulczok@gmail.com

Otrzymano/received: 16.06.2021 r. Zaakceptowano/accepted: 06.01.2022 r.

DOI: [10.26404/PAO\\_2353-8791.2021.07](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2021.07)



**Sylwia Szpak-Ulczok** – dr n. med., absolwentka Wydziału Lekarskiego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, specjalista chorób wewnętrznych i endokrynolog, androlog kliniczny certyfikowany przez Europejską Akademię Andrologiczną (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) i Polskie Towarzystwo Andrologiczne. Asystent w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Oddziale w Gliwicach. Wykładowca akademicki. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego i Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Autor i współautor publikacji i podręczników akademickich z zakresu endokrynologii.

**Sylwia Szpak-Ulczok** – PhD, MD, graduated from the Medical University of Silesia (Katowice, Poland), faculty of medicine. She is clinical andrologist certified by the European Academy of Andrology (EAA) and Polish Society of Andrology (PTA), internist and endocrinologist. She works as an assistant in Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology (Gliwice, Poland). Academic lecturer. Member of PTA and European Society of Endocrinology (ESE). Author and co-author of scientific publication and academic books in the field of endocrinology.

### Streszczenie

W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat przyczyn, procesu diagnozowania, diagnostyki różnicowej i sposobu leczenia u mężczyzn z rozpoznaniem hiperprolaktynemii. Wskazano, w jaki sposób diagnozować laboratoryjnie hiperprolaktynemię i jak unikać ewentualnych pułapek związanych z pobieraniem krwi i metodami wykonywania oznaczeń stężenia prolaktyny. Wskazano, jakie przypadki hiperprolaktynemii należy leczyć, a kiedy hiperprolaktynemię uznać za nieistotną klinicznie.

**Słowa kluczowe:** hiperprolaktynemia, niepłodność męska, leczenie



Artykuł jest udostępniany na podstawie Licencji Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

## Abstract

The paper presents the current knowledge on the causes, diagnostic process, differential diagnosis, and treatment in men diagnosed with hyperprolactinemia. It shows how to carry out laboratory diagnostics of hyperprolactinemia and avoid possible pitfalls related to blood sampling and methods of prolactin determinations. It is indicated which cases of hyperprolactinemia should be treated and when hyperprolactinemia should be considered clinically insignificant.

**Key words:** hyperprolactinemia, male infertility, treatment

## Skróty / Abbreviations

ABP – białko wiążące androgeny (ang. *androgen binding protein*); BMD – gęstość mineralna kości (ang. *body mass density*); EGF – naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); GnRH – gonadoliberyna (ang. *gonadotropin releasing hormone*); IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*); IgG – immunoglobulina G (ang. *immunoglobulin G*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); MR – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*); PEG – glikol polietylenowy (ang. *polyethylene glycol*); SHBG – białko wiążące hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*); TRH – hormon uwalniający tyreotropinę (ang. *thyrotropin-releasing hormone*); VIP – wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal peptide*).

Hiperprolaktynemia u mężczyzn jest coraz częściej stwierdzanym problemem klinicznym, co jest konsekwencją poszerzania diagnostyki hormonalnej w przypadku zaburzeń erekcji czy podejrzenia męskich przyczyn niepłodności. Powszechność dostępu do badań laboratoryjnych sprawia, że pacjenci coraz częściej z własnej inicjatywy oznaczają stężenie prolaktyny w surowicy krwi i nierzadko jest ono podwyższone, czasami znamienne, czasami tylko nieznacznie. Nieprawidłowy wynik oznaczenia stężenia prolaktyny wiąże się z koniecznością ustalenia przyczyny i ewentualnego rozszerzenia diagnostyki.

## Fizjologia prolaktyny

Prolaktyna jest hormonem polipeptydowym wytwarzanym w przednim płacie przysadki w komórkach laktotropowych. Jej wydzielanie ma charakter pulsacyjny (cykl trwa ok. półtorej godziny), a wartości w szczycie wydzielania mogą być o 30% wyższe niż wartości podstawowe (Milewicz, 2012).

Typowa cząsteczka prolaktyny jest monomerem o masie 23 kDa i stanowi ok. 90% prolaktyny krążącej we krwi. Cząsteczki prolaktyny mogą podlegać agregacji i tworzyć większe izoformy (ang. *big prolactin*) o masie 45–60 kDa oraz makroprolaktynę (ang. *big-big prolactin*) o masie 150–170 kDa (Sinha, 1995). Przyczyną procesu agregacji cząsteczek jest najprawdopodobniej tworzenie autoprzeciwciał klasy IgG (ang. *immunoglobulin G*) skierowanych przeciwko prolaktynie (Hattori i wsp., 2005).

Za górną wartość referencyjną dla prawidłowego stężenia prolaktyny u mężczyzn uznaje się zwykle wartość 15 ng/mL. Jednak, niektórzy autorzy za klinicznie istotną hiperprolaktynemię u mężczyzn uważają wartość stężenia prolaktyny w krwi >35 ng/mL (Buvat, 2003).

Do znanych czynników stymulujących wydzielanie prolaktyny należą: hormon uwalniający tyreotropinę (TRH, ang. *thyrotropin-releasing hormone*), naskórkowy

czynnik wzrostu (EGF, ang. *epidermal growth factor*), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, ang. *vasoactive intestinal peptide*), serotonina czy też estrogeny (Milewicz, 2012). Z kolei najsilniejszym czynnikiem hamującym wydzielanie prolaktyny jest produkowana w podwzgórze dopamina. Przerwanie drogi doprowadzającej dopaminę do przysadki skutkuje wzrostem stężenia prolaktyny. Dzieje się tak np. wskutek urazu czy obecności guza okolicy podwzgórza lub poprzez przerwanie ciągłości, czy też ucisk na lejek przysadki przez guz tej okolicy. Do obniżenia stężenia dopaminy dochodzi również w przypadku blokowania receptorów dopaminergicznych D2 poprzez np. metoklopramid czy fenotiazyny, albo też poprzez podwzgórzowe hamowanie wydzielania dopaminy (np. przez rezerpinę lub metyldopę).

## Objawy nadmiaru prolaktyny u mężczyzn

Hiperprolaktynemia wpływa na oś podwzgórze–przysadka–gonady i może prowadzić do hipogonadyzmu i zaburzeń płodności (Green i Amadi, 2020). Wysokie stężenie prolaktyny wpływa hamująco na pulsacyjną sekrecję hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*), a także w mniejszym stopniu hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle stimulating hormone*) i gonadoliberyny (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*) (Buvat, 2003). Konsekwencją obniżenia stężenia hormonów gonadotropowych jest upośledzenie procesu spermatogenezy oraz niedobór testosteronu. Komórkami docelowymi dla FSH są komórki Sertolego, które są stymulowane do syntezy szeregu czynników regulujących spermatogenezę (Słowikowska-Hilczer, 2021). Komórki Sertolego produkują m.in. białko wiążące androgeny (ABP, ang. *androgen binding protein*), które jest odpowiedzialne za utrzymanie wysokiego stężenia testosteronu w jądrach. LH stymuluje komórki Leydiga do syntezy testosteronu (Kula i Słowikowska-Hilczer, 2021). Znamienna hiperprolaktynemia zmniejsza liczebność

i ruchliwość plemników, a także zmniejsza objętość ejakulatu (*Singh i wsp., 2011*). Hiperprolaktynemia odpowiada za 11% zdiagnozowanych przypadków oligozoospermii (*de Rosa i wsp., 2003*).

Mężczyźni z nadmiarem prolaktyny skarżą się na dysfunkcje w sferze seksualnej. Zaburzenia wzwodu obserwuje się u blisko 90% pacjentów z hiperprolaktynemią (*Buvat, 2003*). Zaburzeniom tym często towarzyszy obniżone libido. Obserwuje się również brak orgazmu, opóźniony wytrysk, czy nawet wytrysk wsteczny (*Buvat, 2003*).

U niektórych pacjentów z hiperprolaktynemią mimo obniżonego stężenia testosteronu całkowitego nie obserwuje się zaburzenia wzwodu. Może to wynikać z faktu, iż u pacjentów z nadmiarem prolaktyny dochodzi do obniżenia stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*), co powoduje, iż mimo obniżonego stężenia testosteronu całkowitego może być zachowane prawidłowe stężenie testosteronu wolnego (*Buvat, 2003*). Oprócz objawów ze sfery seksualnej hiperprolaktynemia może dawać objawy w postaci ginekomastii (21% chorych), mlekotoku (13%) czy też utraty włosów na ciele (40%) (*Buvat, 2003*).

Obrazowi klinicznemu hiperprolaktynemii mogą dodatkowo towarzyszyć objawy spowodowane obecnością

guza przysadki. Makrogruczolaki, uciskając okoliczne tkanki, mogą powodować bóle głowy, ubytki pola widzenia (ucisk na skrzyżowanie nerwów wzrokowych) oraz niedoczynność przysadki (niedobory hormonów kontrolujących pracę obwodowych gruczołów dokrewnych: tarczycy i nadnerczy).

## ■ Przyczyny wzrostu stężenia prolaktyny

Najczęściej za wzrost stężenia prolaktyny w surowicy krwi (zwłaszcza nieznaczny) odpowiadają przyczyny fizjologiczne np. wysiłek fizyczny, stosunek płciowy, drażnienie brodawek sutkowych, sen i stres. Stężenie prolaktyny może być również podwyższone w przypadku niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek czy marskości wątroby.

Inną przyczyną hiperprolaktynemii, często spotykaną w praktyce klinicznej, jest stosowanie leków, głównie przeciwdepresyjnych, neuroleptycznych i blokerów receptora dopaminergicznego. Podwyższone stężenie prolaktyny może wynikać z obecności guzów podwzgórza i/lub przysadki czy też uszkodzenia drogi podwzgórzowo-przysadkowej. Zestawienie przyczyn hiperprolaktynemii zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1. Przyczyny podwyższonego stężenia prolaktyny w surowicy krwi mężczyzn (na podstawie: *Milewicz, 2012*, zmodyfikowane)

Grupa przyczyn	Przykłady
Fizjologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stosunek płciowy</li> <li>- wysiłek fizyczny</li> <li>- sen</li> <li>- stres</li> <li>- posiłek</li> </ul>
Patologia okolicy podwzgórzowo-przysadkowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>- guzy okolicy podwzgórzowej (czaszkogardłaki, rozrodczaki, oponiaki, guzy przerzutowe)</li> <li>- ziarniniaki</li> <li>- torbiele kieszonki Rathkego</li> <li>- pourazowe przerwanie ciągłości szypuły przysadki</li> <li>- guzy prolaktynowe</li> <li>- inne guzy przysadki</li> <li>- zespół pustego siodła</li> <li>- limfocytarne zapalenie przysadki</li> <li>- radioterapia okolicy podwzgórzowo-przysadkowej</li> <li>- pozabiegowe i urazowe uszkodzenie przysadki</li> </ul>
Towarzysząca innym chorobom układowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uraz i zabieg ścian klatki piersiowej</li> <li>- niewydolność nerek</li> <li>- marskość wątroby</li> <li>- padaczka</li> <li>- niedoczynność tarczycy</li> </ul>
Leki	<ul style="list-style-type: none"> <li>- znieczulające</li> <li>- przeciwpadaczkowe</li> <li>- przeciwdepresyjne: trójcykliczne przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty serotoniny</li> <li>- antyhistaminowe: cymetydyna, ranitydyna</li> <li>- hipotensyjne: labetalol, rezerpina, werapamil</li> <li>- agoniści receptora cholinergicznego: fizostygmina</li> <li>- blokery receptora dopaminergicznego: pochodne butyrofenonu, pochodne fenotiazyny, tioksantyny, metoklopramid</li> <li>- inhibitory syntezy dopaminy: alfa-metyldopa</li> <li>- estrogeny</li> <li>- neuroleptyki: chlorpromazyna, flufenazyna, haloperidol, perfenazyna, prometazyna, tietylperazyna, tiorydazyna, tiotyksen, trifluoperazyna</li> <li>- opiaty: heroina, morfina</li> </ul>

Table 1. The factors resulting in elevation of serum prolactin levels in men (based on: *Milewicz, 2012*, modified)

Factors	Examples
Physiological	<ul style="list-style-type: none"> <li>- intercourse</li> <li>- physical exercise</li> <li>- sleep</li> <li>- stress</li> <li>- meal</li> </ul>
Pathology of the hypothalamic-pituitary region	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tumours in the hypothalamus (craniopharyngioma, germinoma, meningiomas, metastatic tumours)</li> <li>- cocculus</li> <li>- Rathke's pouch cyst</li> <li>- post-trauma transection of the pituitary stalk</li> <li>- prolactinoma</li> <li>- other tumours of the pituitary gland</li> <li>- empty sella syndrome</li> <li>- lymphocytic hypophysitis</li> <li>- radiotherapy of the hypothalamic-pituitary area</li> <li>- post-operative and traumatic pituitary injury</li> </ul>
Associated with other systemic diseases	<ul style="list-style-type: none"> <li>- trauma and surgery of the chest walls</li> <li>- kidney failure</li> <li>- cirrhosis</li> <li>- epilepsy</li> <li>- hypothyroidism</li> </ul>
Medicaments	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anaesthetics</li> <li>- antiepileptic</li> <li>- antidepressants: tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors</li> <li>- antihistamines: cimetidine, ranitidine</li> <li>- hypotensive: labetalol, reserpine, verapamil</li> <li>- cholinergic receptor agonists: physostigmine</li> <li>- dopaminergic receptor blockers: buphedrone derivatives, phenothiazine derivatives, thioxanthene derivatives, metoclopramide</li> <li>- dopamine synthesis inhibitors: alpha-methyl dopa</li> <li>- estrogens</li> <li>- neuroleptics: chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol, perphenazine, promethazine, thiethylperazine, thioridazine, tiotixene, trifluoperazine</li> <li>- opiates: heroin, morphine</li> </ul>

## Rozpoznanie hiperprolaktynemii

*The Endocrine Society* (<https://www.endocrine.org/>) rekomenduje jako wystarczające do rozpoznania hiperprolaktynemii jednokrotne wykazanie stężenia prolaktyny powyżej górnej granicy normy, stawiając tylko jeden warunek – wyeliminowanie nadmiernego stresu związanego z nakłuciem podczas pobierania krwi. W przypadkach wątpliwych wyników warto powtórzyć kilkakrotnie oznaczenie stężenia prolaktyny w odstępach co 15–20 minut, aby wyeliminować wpływ pulsacyjnego wydzielania prolaktyny (*Melmed i wsp., 2011*). Z dodatkowych czynników, które proponuje się uwzględnić przy pobieraniu krwi wymienia się: bycie na czczo, odczekanie przed pobraniem ok. 20 minut w spokojnym miejscu, czy pobranie krwi przez wenflon założony 20 minut wcześniej (*Buvat, 2003*).

*The Endocrine Society* (<https://www.endocrine.org/>) nie rekomenduje testów dynamicznych w ocenie sekrecji prolaktyny (z zastosowaniem takich substancji, jak: TRH, L-dopa, nomifenzyna czy domperidon) (*Melmed i wsp., 2011*). Polska praktyka lekarska wskazuje na użyteczność testu z metoklopramidem (*Zgliczyński, 2020*).

Metoklopramid działając antagonistycznie na receptory D2 w podwzgórzu hamuje działanie endogennej dopaminy na przysadkę. Stężenie prolaktyny w tęście z metoklopramidem ocenia się w warunkach podstawowych oraz po 60 i 120 minutach po doustnym podaniu 10 mg metoklopramidu. W warunkach fizjologicznych dochodzi do wzrostu stężenia prolaktyny w surowicy krwi. Wynik jest prawidłowy, jeśli stężenie prolaktyny wzrasta 2–6-krotnie. Jeśli wzrost stężenia prolaktyny jest większy niż 6-krotny, rozpoznaje się hiperprolaktynemię czynnościową. Natomiast przy wydzielaniu autonomicznym w guzie prolaktynowym lub przy uszkodzeniu podwzgórza lub lejka przysadki nie dochodzi do znamienego wzrostu stężenia prolaktyny (wzrost mniejszy niż 2-krotny).

W przypadku uzyskania wysokich wartości stężenia prolaktyny >500 ng/mL należy z dużym prawdopodobieństwem podejrzewać gruczolaka wydzielającego prolaktynę. Wartości w przedziale 200–500 ng/mL można obserwować nie tylko w przypadku guza prolaktynowego, ale także u pacjentów stosujących niektóre leki, takie jak rysperydon czy metoklopramid (*Melmed i wsp., 2011*).



Przeważnie obserwuje się zależność między stężeniem prolaktyny a masą guza prolaktynowego. Większość guzów prolaktynowych to zmiany małe o średnicy poniżej 1 cm (tzw. mikrogruczolaki). Zmiany o średnicy powyżej 1 cm są określane mianem makrogruczolaków. W praktyce klinicznej można spotkać sytuację współistnienia dużego guza przysadki ze stosunkowo niewielkim podwyższeniem stężenia prolaktyny. Może mieć to miejsce w przypadku guzów przysadki innych niż guzy prolaktynowe, gdzie hiperprolaktynemia wynika z ucisku na lejek przysadki.

Możliwe jest występowanie tzw. efektu haka, czyli zaniżenia wyniku w przypadku bardzo wysokich stężeń prolaktyny (przy dużych guzach prolaktynowych) z uwagi na wadę immunometrycznej metody oznaczeń. Dlatego też w przypadku dużych guzów przysadki przy stosunkowo niewielkiej hiperprolaktynemii, a nawet normoprolaktynemii, warto oznaczyć stężenie prolaktyny w 100-krotnym rozcieńczeniu dla wyeliminowania efektu haka. Efekt ten zgłaszano przy stężeniach  $>800$  ng/mL (Jeske, 2008).

W przypadku hiperprolaktynemii, zwłaszcza bezobjawowej, warto oznaczyć makroprolaktynę, która odpowiada za 10–40% przypadków podwyższonego stężenia prolaktyny. Wiele komercyjnych zestawów nie rozróżnia makroprolaktyny, często dając rozbieżne wyniki. Dla wykazania obecności dużych polimerycznych molekuł prolaktyny najczęściej wykorzystuje się metodę z precipitacją glikolem polietylenowym (PEG, ang. *polyethylene glycol*). Makroprolaktyna jest formą mniej aktywną biologicznie, gdyż trudniej wiąże się z receptorem, ale czasem może dawać objawy kliniczne (np. mlekotok).

## Różnicowanie przyczyn hiperprolaktynemii

Przeprowadzając wywiad z pacjentem, należy zapytać o możliwe fizjologiczne przyczyny wzrostu stężenia prolaktyny w krwi, takie jak stres (w tym związany z procedurą pobierania krwi), sen, stosunek seksualny, drażnienie brodawek sutkowych, wysiłek fizyczny, hipoglikemia, posiłek wysokobiałkowy. Jedną z częstych przyczyn hiperprolaktynemii jest niedoczynność tarczycy (w mechanizmie stymulacji przysadki przez TRH), stąd należy sprawdzić funkcję tego gruczołu. Hiperprolaktynemię obserwuje się też u chorych z niewydolnością nerek. Dzieje się tak z powodu upośledzonego klirensu nerkowego i zaburzenia centralnej regulacji syntezy prolaktyny. Również pacjenci z niewydolnością/marskością wątroby mogą mieć podwyższone stężenia prolaktyny. Kolejnymi przyczynami wzrostu stężenia prolaktyny mogą być niektóre leki oraz guzy przysadki (Banskota i Adamson, 2021). W przypadku guzów prolaktynowych należy również oznaczać stężenie insulino-podobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor 1*) dla wykluczenia mieszanego charakteru

guza, który oprócz prolaktyny wydziela również hormon wzrostu.

Po wyeliminowaniu wszystkich znanych przyczyn hiperprolaktynemii pozostaje postawienie rozpoznania tzw. hiperprolaktynemii idiopatycznej. Okazuje się, że w tej grupie  $>10\%$  pacjentów ma nierozpoznanego mikrogruczolaka przysadki, a w 30% dochodzi do samoistnej normalizacji stężenia prolaktyny (Melmed i wsp., 2011).

## Hiperprolaktynemia w przebiegu guza prolaktynowego

Gruczolaki przysadki wydzielające prolaktynę (*prolactinoma*) są najczęstszymi guzami przysadki (40–66%), częściej występującymi u kobiet (Vroonen i wsp., 2019). W porównaniu z kobietami guzy prolaktynowe u mężczyzn częściej osiągają większe rozmiary (częstsze występowanie tzw. *macroprolactinoma*), a stężenie prolaktyny jest wyższe. Można domniemywać, że większe rozmiary guzów prolaktynowych u mężczyzn wynikają z faktu opóźnienia postawienia rozpoznania. Opisy grup chorych wskazują różną częstość objawów klinicznych w zależności od płci: mlekotok, bóle głowy i wzrost masy ciała był obserwowany rzadziej u mężczyzn niż u kobiet (de Rosa i wsp., 2003).

Leczeniem z wyboru guzów prolaktynowych jest farmakoterapia agonistą dopaminy, a jej celem jest doprowadzenie do obniżenia stężenia prolaktyny i zmniejszenie masy guza oraz zachowanie funkcji gonad (Colao i wsp., 2002). Należy podkreślić, że leczenie agonistą dopaminy można włączyć po wykluczeniu niedoczynności tarczycy. Na polskim rynku dostępne są trzy preparaty agonistów dopaminy: bromokryptyna, chinagolid i kabergolina. Farmakoterapia u mężczyzn z guzami prolaktynowymi doprowadza do normalizacji stężenia prolaktyny u ok. 80% pacjentów (Pinzone i wsp., 2000). W innym badaniu po 6 miesiącach farmakoterapii kabergoliną uzyskano powrót spontanicznych nocnych erekcji (Verhelst i wsp., 1999) oraz normalizację parametrów nasienia (Colao i wsp., 2004; de Rosa i wsp., 2006). U pacjentów z zaburzeniami erekcji leczenie agonistą dopaminy poprawia funkcje seksualne i ta poprawa lepiej koreluje z obniżeniem stężenia prolaktyny niż ze wzrostem stężenia testosteronu. Do powrotu erekcji może dochodzić wcześniej niż do normalizacji stężenia testosteronu (Buvat i wsp., 1985).

Warto zwrócić uwagę na obserwację, że hiperprolaktynemia jest odpowiedzialna za nie więcej niż 5% przyczyn zaburzeń wzrodu (Buvat, 2003). U części chorych z zaburzeniami wzrodu obserwowano niewielką hiperprolaktynemię rzędu: 20–35 ng/mL i w tej grupie włączenie leczenia agonistą dopaminy przyniosło poprawę kliniczną u 40% chorych i było porównywalne z efektem placebo (Ambrosi i wsp., 1977).

Towarzystwo Endokrynologiczne rekomenduje kabergolinę jako lek pierwszego rzutu w leczeniu guzów

prolaktynowych z uwagi na udokumentowany wpływ na zmniejszenie guza i normalizację stężenia prolaktyny (*Melmed i wsp., 2011*). Pacjenci najczęściej wymagają dawek między 0,25 a 3 mg/tydzień, a w wyjątkowych przypadkach do 11 mg/tydzień (*Ono i wsp., 2008*). Uważa się, że kabergolina spośród stosowanych agonistów prolaktyny ma największe powinowactwo do receptora dopaminergicznego, a jej dobra tolerancja sprzyja współpracy chorego w leczeniu (*Verhelst i wsp., 1999*). Jednak najczęściej stosowanym lekiem ze względu na niską cenę i refundację jest bromokryptyna. Zwykle rozpoczyna się leczenie od dawki 2,5–5 mg. Lek ten działa do 12 godzin. Jeśli stężenie prolaktyny jest duże, konieczne jest podawanie leku 2-krotnie/dzień. Bromokryptyna może nieznacznie obniżyć ciśnienie tętnicze, powodować senność, nudności, stąd zalecenie jej podawania wieczorem.

Monitorowanie terapii agonistami dopaminy powinno obejmować:

- okresową kontrolę stężenia prolaktyny dla oceny jej normalizacji wraz z oceną odwracalności klinicznych objawów hipogonadyzmu,
- rezonans magnetyczny (MR, ang. *magnetic resonance*) przysadki mózgowej po roku czasu w przypadku mikrogruczolaków, a po 3 miesiącach przy makrogruczolakach oraz gdy stężenie prolaktyny nadal wzrasta lub obserwuje się nowe objawy kliniczne, takie jak zaburzenia widzenia, bóle głowy, mlekotok, inne zaburzenia hormonalne,
- leczenie współistniejących zaburzeń, jak np. niskiej gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *body mass density*) związanej z hipogonadyzmem.

Terapię agonistami dopaminy w guzach prolaktynowych można zakończyć u pacjentów leczonych przynajmniej 2 lata, którzy uzyskali normalizację stężenia prolaktyny w krwi i nie mają guza przysadki widocznego w badaniu MR (*Melmed i wsp., 2011*). U objawowych pacjentów, u których nie uzyskuje się normalizacji stężenia prolaktyny, ani znamiennej redukcji wymiarów guza podczas przyjmowania standardowych dawek agonisty dopaminy, rekomenduje się zwiększenie dawki leku do najwyższej tolerowanej. W przypadku kabergoliny w wyższych dawkach ( $\geq 3$  mg dziennie) należy pamiętać o ryzyku zwłóknienia zastawek serca (*Schade i wsp., 2007*).

Odpowiedź na leczenie agonistami dopaminy, choć jest zróżnicowana, to jednak u większości chorych przynosi redukcję masy guza i normalizację stężenia prolaktyny. Za przypadki odporne na leczenie uważa się takie, gdy przy stosowaniu najwyższej tolerowanej dawki agonisty dopaminy nie uzyskano normalizacji stężenia prolaktyny i redukcji wymiarów guza o 50%. Za niepowodzenie leczenia można też uznać niemożność przywrócenia płodności (*Melmed i wsp., 2011*). Obserwowano, że mężczyźni są częściej oporni na leczenie agonistami dopaminy niż kobiety (*Delgrange i wsp., 2009*).

W przypadku utrzymywania się objawów klinicznych u chorych, którzy nie tolerują dużych dawek kabergoliny

lub nie odpowiadają na terapię, należy zaproponować leczenie operacyjne guza przysadki. W sytuacji niepowodzenia leczenia operacyjnego lub w przypadkach agresywnego guza prolaktynowego należy rozważyć radioterapię (*Melmed i wsp., 2011*).

W niektórych przypadkach hipogonadyzm utrzymuje się pomimo normalizacji stężenia prolaktyny. Dzieje się tak z powodu zaburzeń wydzielania GnRH i gonadotropin. Tacy pacjenci oprócz terapii agonistą dopaminy wymagają substytucji testosteronem. Jednak podawanie testosteronu może stymulować wzrost guza przysadki poprzez jego aromatyzację do estradiolu, jeśli hiperprolaktynemia nie jest dobrze kontrolowana agonistą dopaminy (*Buvat, 2003*).

## ■ Hiperprolaktynemia wywołana lekami

Farmakoterapia należy do najczęstszych przyczyn hiperprolaktynemii niewynikającej z obecności guza przysadki (*Alosaimi i wsp., 2018*). W przypadku niektórych leków antypsychotycznych (np. fenotiazyna, butyferon) działających m.in. poprzez receptor D2, hiperprolaktynemię stwierdza się u 40–90% chorych, a w grupie stosującej rysperydon do 50–100%. Stężenia prolaktyny, jakie obserwuje się w takich przypadkach najczęściej zawierają się w zakresie: 25–100 ng/mL, choć w niektórych sytuacjach mogą sięgać do 200 ng/mL (w przypadku metoklopramidu, rysperydonu, fenotiazyn) (*Melmed i wsp., 2011*).

Do normalizacji stężenia prolaktyny po odstawieniu powyższych leków dochodzi po ok. 3 dniach. W przypadku pacjentów z objawami klinicznymi hiperprolaktynemii należy rozważyć przerwę w leczeniu na 3 dni lub zamianę stosowanego leku na inny niewywołujący hiperprolaktynemii (*Melmed i wsp., 2011*) i ponowne oznaczenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi. Jeśli jest to niemożliwe, można rozważyć włączenie agonisty dopaminy do terapii. Ostrożność we włączaniu agonisty dopaminy wynika z doniesień, iż mimo leczenia nie u wszystkich chorych udaje się uzyskać normalizację stężenia prolaktyny, a u niektórych dochodzi do zaostrzenia objawów psychotycznych.

Decyzja o przerwaniu lub zmianie leczenia nie powinna być podejmowana bez konsultacji z lekarzem prowadzącym terapię lekiem, który wywołał hiperprolaktynemię. Jeśli nie nastąpi normalizacja stężenia prolaktyny, albo jeśli leczenie nie może zostać przerwane, a nie ma dowodów, że hiperprolaktynemia jest skutkiem stosowania danego leku, rekomenduje się wykonanie obrazowania układu podwzgórzowo-przysadkowego za pomocą MR (*Melmed i wsp., 2011*).

Warto zaznaczyć, że *The Endocrine Society* (<https://www.endocrine.org/>) nie rekomenduje leczenia bezobjawowej hiperprolaktynemii indukowanej lekami, natomiast sugeruje substytucję testosteronem w przypadku długotrwałego hipogonadyzmu (*Melmed i wsp., 2011*).

## Podsumowanie

Lekarze diagnozujący hipogonadyzm, zaburzenia seksualne, czy niepłodność u mężczyzn coraz częściej będą się spotykać ze zjawiskiem hiperprolaktynemii. U dużego odsetka badanych stężenie prolaktyny będzie nieznacznie podwyższone, co najczęściej będzie spowodowane czynnikami fizjologicznymi, stresem, stosowanymi lekami, i nie wymaga leczenia. Rzadziej spotykane są przypadki istotnej hiperprolaktynemii, które będą wymagały poszerzenia diagnostyki i włączenia leczenia przyczynowego.

## Piśmiennictwo

- Alosaimi F.D., Fallata E.O., Abal hassan M., Alhabbad A., Alzain N., Alhaddad B., Alassiry M.Z.: Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2018, 22(4), 274–281. doi: 10.1080/13651501.2018.1425459. PMID: 29334291.
- Ambrosi B., Bara R., Travaglini R.P., Weber G., Beck Peccoz P., Rondena M. i wsp.: Study of the effects of bromocriptine on sexual impotence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977, 7(5), 417–421. doi: 10.1111/j.1365-2265.1977.tb03351.x. PMID: 338206.
- Banskota S., Adamson D.C.: Pituitary adenomas: from diagnosis to therapeutics. *Biomedicines.* 2021, 9(5), 494. doi: 10.3390/biomedicines9050494. PMID: 33946142
- Buvat J., Lemaire A., Buvat-Herbaut M., Fourlinnie J.C., Racadot A., Fossati P.: Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Hormone Res.* 1985, 22(3), 196–203. doi: 10.1159/000180094. PMID: 4054839.
- Buvat J.: Hyperprolactinemia and sexual function in men: short review. *Int J Impot Res.* 2003, 15(5), 373–377. doi: 10.1038/sj.ijir.3901043. PMID: 14562140.
- Colao A., di Sarno A., Pivonello R., di Somma C., Lombardi G.: Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2002, 11, 787–800. doi: 10.1517/13543784.11.6.787. PMID: 12036422.
- Colao A., Vitale G., Cappabianca P., Briganti F., Ciccarelli A., De Rosa M. i wsp.: Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89(4), 1704–171. doi: 10.1210/jc.2003-030979. PMID: 15070934.
- De Rosa M., Ciccarelli A., Zarrilli S., Guerra E., Gaccione M., Di Sarno A. i wsp.: The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006, 64(3), 307–313. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02461.x. PMID: 16487441.
- De Rosa M., Zarrilli S., di Sarno A., Milano N., Boggia B., Lombardi G. i wsp.: Hyperprolactinemia in men. *Endocrine* 2003, 20(1-2), 75–82. doi: 10.1385/ENDO:20:1-2:75. PMID: 12668871.
- Delgrange E., Daems T., Verhelst J., Abs R., Maiter D.: Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol.* 2009, 160(5), 747–752. doi: 10.1530/EJE-09-0012. PMID: 19223454.
- Green K.I., Amadi C.: Status of serum prolactin levels among male cohort in infertile couples. *Int J Appl Basic Med Res.* 2020, 10(4), 245–251. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_323\_19. PMID: 33376697
- Hattori N., Ikekubo K., Nakaya Y., Kitagawa K., Inagaki C.: Immunoglobulin G subclasses and prolactin (PRL) isoforms in macroprolactinemia due to anti-PRL autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90(5), 3036–3044. doi: 10.1210/jc.2004-1600. PMID: 15687336.
- Jeske W.: Przyczyny rozbieżności wyników oznaczeń prolaktyny i powody prawdziwej albo pozornej niezgodności ze stanem klinicznym. *Endokrynol Pol.* 2008, 59(1), 30–32. PMID: 18335398.
- Kula K., Słowikowska-Hilczner J.: Choroby jąder. W: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2021. Gajewski P. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.
- Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A. i wsp.: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96(2), 273–288. doi: 10.1210/jc.2010-1692. PMID: 21296991.
- Milewicz A. (red.): *Endokrynologia kliniczna*. Wyd. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Wrocław 2012.
- Ono M., Miki N., Kawamata T., Makino R., Amano K., Seki T. i wsp.: Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93, 4721–4727. doi: 10.1210/jc.2007-2758. PMID: 18812485.
- Pinzone J.J., Katznelson L., Danila D.C., Pauler D.K., Miller C.S., Klibanski A.: Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85(9), 3053–3057. doi: 10.1210/jcem.85.9.6798. PMID: 10999785.
- Schade R., Andersohn F., Suissa S., Haverkamp W., Garbe E.: Dopamine agonist and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007, 356(1), 29–38. doi: 10.1056/NEJMoa062222. PMID: 17202453.
- Singh P., Singh M., Cugati G., Singh A.K.: Hyperprolactinemia: An often missed cause of male infertility. *J Hum Reprod Sci.* 2011, 4, 102–103. doi: 10.4103/0974-1208.86094. PMID: 22065670
- Sinha Y.N.: Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev.* 1995, 16(3), 354–369. doi: 10.1210/edrv-16-3-354. PMID: 7671851.
- Słowikowska-Hilczner J. (red.): *Andrologia. Zdrowie mężczyzny od fizjologii do patologii*. PZWL, Warszawa 2021.
- Verhelst J., Abs R., Maiter D., van den Bruel A., Vandeweghe M., Velkeniers B. i wsp.: Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84(7), 2518–2522. doi: 10.1210/jcem.84.7.5810. PMID: 10404830.
- Vroonen L., Daly A.F., Beckers A.: Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2019, 109, 20–27. doi: 10.1159/000497746. PMID: 30731464
- Zgliczyński W. (red.): *Wielka Interna. Endokrynologia*. Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa 2020.