# 

# Hyperprolaktinemi och prolaktinom

# Bakgrund

Förhöjt prolaktin i serum, dvs hyperprolaktinemi, orsakas i de flesta fall av en benign tumör i hypofysen, sk prolaktinom som leder till en ökad produktion av prolaktin från de laktotrofa cellerna i adenohypofysen. Incidens av prolaktinom: 1,6–2,2/100 000 personår (Sverige resp. Finland) och prevalens 44‑62/100 000 (Storbritannien, Belgien). Medelålder vid diagnos är cirka 30 år för kvinnor och 40 år för män. Fler kvinnor än män diagnosticeras därför att symtomen är mer uppenbara hos kvinnor. I ca en tredjedel av fallen vid förhöjt prolaktin kan man dock inte påvisa någon hypofystumör eller annan bakomliggande orsak till hyperprolaktinemin. Ett sådant tillstånd kallas för idiopatisk hyperprolaktinemi och som vid symtom också kan behöva behandlas.

Symtomen vid prolaktinom orsakas av de förhöjda nivåerna av prolaktin i blodet eller av att tumören i sig kan trycka på omgivande strukturer och i uttalade fall ge synfältspåverkan och huvudvärk. De vanligaste symtomen vid hyperprolaktinemi/prolaktinom är menstruationsrubbningar (oligo- eller amenorré), sänkt libido och infertilitet. Psykiska symtom förekommer också som koncentrationssvårigheter, oro och nedsatt minne. Svullnadskänsla och vätskeretention samt mjölkproduktion från brösten (galaktorré) förekommer i ca hälften av fallen. Trycksymtom är ovanligt då majoriteten av prolaktinomen är små (≤1 cm mikroadenom). Makroadenom> 1 cm bör handläggas i samråd med endokrinolog.

# Utredning

**Anamnes**

Uteslut amning och graviditet. Flertalet läkemedelsbehandlingar (särskilt neuroleptika, H2-antagonister, antiemetika och opioider) ger hyperprolaktinemi. Hög lakritskonsumtion kan också ge hyperprolaktinemi. Likaså kan kronisk njursvikt, grav leversvikt eller kortisolsvikt leda till förhöjda serumnivåer av prolaktin beroende på förändrad metabolism av prolaktin.

**Status**

Bröst – Galaktorré? Går att framkalla genom att försiktigt klämma på vårtgården och pressa fram sekretion. Gynekologiskt ultraljud – Obs! Samtidig PCO/PCOS utesluter ej prolaktinom.

**Hormonutredning**

|  |  |
| --- | --- |
| **Utesluta graviditet** | Graviditetstest |
| **Hyperprolaktinemi** | Förhöjt S-Prolaktin (lågmolekylärt prolaktin) vid två tillfällen |
| **Gonadaxeln** | S-LH, S-FSH samt S-Östradiol |
| **Primär hypotyreos** | S-TSH, fritt T4, fritt T3 |

För optimal provtagning bör blodprov för S-Prolaktin tas 3 timmar efter uppvaknande och under avstressade förhållanden, då man annars kan få falskt förhöjda värden.

**Nivådiagnostik**

Låga nivåer av framförallt LH i kombination med förhöjt prolaktin (> 496 mIE/mL), med eller utan galaktorré, ska utredas vidare med MRT sella för uteslutande av prolaktinom. Samtidig förhöjning av TSH (> 4 mE/L) kan innebära hypothyreos med sekundär hyperprolaktinemi.

**Topisk undersökning**

MRT sella är förstahandsmetod för att påvisa ev hypofysadenom, annars CT vid kontraindikation till MRT.

**Vid ögonsymptom och/eller makroadenom på MRT**

Remiss till ögonmottagning för visus och synfältsundersökning.

**Tolkning**

1. Hyperprolaktinemi och synlig hypofystumör: vid prolaktinom ses en korrelation mellan prolaktinnivå och tumörstorlek. Makroadenom i kombination med endast lätt förhöjning av prolaktin talar emot prolaktinom och bör remitteras vidare till endokrinolog för fortsatt utredning. Det kan då röra sig om en kliniskt inaktiv hypofystumör eller blandtumör som också producerar tillväxthormon, kortisol eller TSH.
2. Hyperprolaktinemi utan synligt adenom: uteslut annan förklaring till hyperprolaktinemi (se anamnes och differentialdiagnoser), överväg behandlingsförsök samt uteslut makroprolaktin.

**Hyperprolaktinemi utan symtom**

Om man finner förhöjda serumprolaktinnivåer men patienten saknar symtom på hyperprolaktinemi, kan patienten ha makroprolaktin som utgör konglomerat av prolaktinmonomerer bundna till IgG-molekyler, eller ha heterofila antikroppar riktade mot prolaktin. Lågmolekylärt prolaktin utesluter makroprolaktin och analyseras automatiskt på Karolinska. Förhöjt prolaktin med vanlig metod men normalt lågmolekylärt prolaktin kan lämnas utan åtgärd.

# Differentialdiagnoser

Differentialdiagnoser till primär hyperprolaktinemi kan vara hypothyreos, kronisk njursvikt, grav leverinsufficiens, PCOS (lätt förhöjt prolaktin utan annan samtidig orsak till hyperprolaktinemi), påverkan på hypofysstjälken (kompression av t.ex inaktivt makroadenom), hypofysit eller annan hypofys- eller hypothalamustumör.

# Behandling

Prognosen är generellt mycket god vid behandling av hyperprolaktinemi/prolaktinom. Behandlingen är i första hand farmakologisk oavsett tumörstorlek. Målet med medicineringen är att normalisera prolaktinnivån och menstruationsfunktionen, samt att krympa en ev. tumör. De mediciner som används tillhör gruppen dopaminagonister som hämmar prolaktinfrisättningen samt leder till en krympning av tumören och i bästa fall att tumören försvinner helt.

**Farmakologisk behandling**

Förstahandsval till patienter i fertil ålder är bromokriptin (Pravidel®) pga störst erfarenhet i tidig

graviditet. T. Pravidel® 2,5 mg insättes initialt med ½ tablett till kvällen i samband med måltid under 3-4 dagar som därefter kan ökas till ½ tablett morgon och kväll. S-prolaktin kontrolleras efter 6-8 veckor och därefter telefonkontakt för ev. dosjustering. Vid tumör görs en ny MRT sella efter ca 6 månaders medicinering.

**Kirurgi**

Kirurgi kan övervägas i sällsynta fall av makroprolaktinom med synpåverkan och som inte snabbt förbättras. Beslutet fattas i team med endokrinolog och neurokirurg. Kirurgisk behandling innebär stor risk för att övrig hypofysfunktion påverkas med utveckling av hyposfysinsufficiens och görs därför endast på strikt indikation.

**Gammastrålning**

Stereotaktisk strålbehandling kan övervägas vid adenomrest och terapisvikt.

**Exspektans kan övervägas i enstaka fall**

Symtomfattig patient, utan synlig tumör, som inte tolererar någon dopaminagonist kan i vissa fall

vara utan behandling. Premenopausala kvinnor bör få östrogensubstitution vid behov.

# Uppföljning

Första återbesök efter 6-10 månader, därefter varje eller vartannat år om patienten är under god kontroll. Hon ska informeras om att det oftast krävs långtidsmedicinering.

Vid intolerans eller om prolaktin inte minskar med bromokriptin, bör man byta till en annan dopaminagonist som kabergolin (Kabergolin®, Dostinex®, veckotablett) eller quinagolide (Norprolac®). Flera studier har visat att kabergolin är mer effektiv än andra dopaminagonister för att sänka prolaktin och ger färre biverkningar. Det finns dock en liten risk för hjärtklaffspåverkan med höga doser av kabergolin och hjärtat bör därför kontrolleras om kabergolindosen överstiger 2-3 mg/vecka eller om biljud auskulteras över hjärtat.

Om minskad storlek av mikroadenomet efter 6 månader, görs en ny MRT efter ytterligare ett år och sedan med 3-5 års intervall beroende på resultat.

Symfältsundersökning görs endast vid makroprolaktinom.

Utsättningsförsök av dopaminagonist kan provas när S-prolaktin normaliserats och tumören gått

i regress. Patienten får då sluta med medicinen och sedan lämna blodprov efter 6-8 veckor. Om

prolaktin är normalt fortsätter man att följa prolaktin ytterligare en tid. Om det börjar stiga får

patienten återuppta medicineringen. Spontan normalisering av prolaktin ses ibland efter

genomgången graviditet samt i samband med menopaus.

# Graviditet

Hos patienter där graviditet kan bli aktuellt rekommenderas i första hand bromokriptin (Pravidel®) som är välbeprövat och inte har visat några ökade risker för fostret.

**Hyperprolaktinemi/mikroprolaktinom vid diagnos**

Vid positiv graviditetstest seponeras dopaminagonistmedicineringen. Risken för tumörtillväxt under graviditet vid mikroprolaktinom är < 2% och patienten kan därför kontrolleras på vanlig MVC. Enda extrakontroll som rekommenderas är en synfältskontroll som görs under första trimestern. MRT-sella görs endast om symtom på tumörtillväxt. S-Prolaktin ska inte följas under graviditeten, då detta normalt stiger och inte korrelerar till tumörväxt.

Vid mikroprolaktinom uppmanas patienten ta kontakt med behandlande läkare efter partus för beställning av ny MRT sella. Prolaktinkontroll görs först efter avslutad amning.

**Makroprolaktinom vid diagnos**

Patienter med makroprolaktinom avråds från att bli gravida tills tumören har svarat på medicinsk behandling och minskat i storlek till < 1 cm och blivit intrasellär. Individuell bedömning om dopaminagonist kan seponeras. Regelbundna visus och synfältskontroller. Patienterna skall remitteras till specialistmödravården och bör vanligen skötas gemensamt av spec-MVC och endokrinolog.

**Versionshistorik**

Varje dokument bör innehålla en historik som för varje version talar om vad som ändrats, vem som gjort ändringen och när ändringen gjordes.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Version** | **Datum** | **Förändring och kommentar** | **Ansvarig** |
| 2 | 2020-10-13 | Förlängd 1 år utan förändring | Ronak Perot |
| 1 | 2019-04-07 | Utarbetad av Hedvig Engberg, Angelica Lindén Hirschberg | Tekla Lind |