

Hiperprolactinémia és reprodukció



Dr. Fekete István

Reproduktív endokrinológia 2010

Prolactin (PRL)

1928 hypofízis kivonat emlő növekedést és tejelválasztást idéz elő *nyulakban*

1960 PRL protein structuráját megismertük 199 aminosavból álló polypeptid

1980 The *human* PRL gén felfedezése (6. kromoszómán PIT-1)

PRL/GH/PL család tagja kb. 40 %-os azonosság a szerkezetben

Growth hormone (GH)

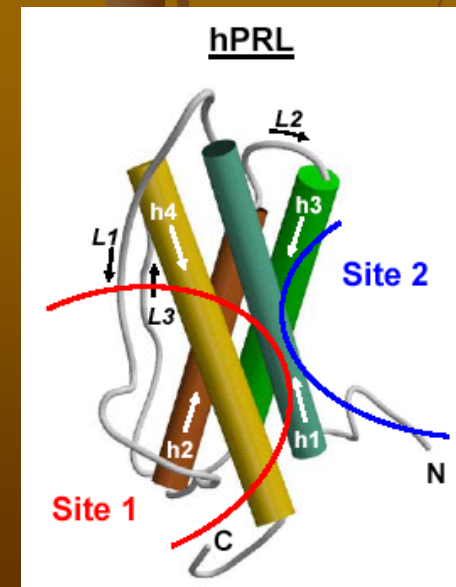
Placental Lactogen (PL)

Proliferin

Proliferin-related protein (PRP),

Somatolactin

Prolactin-like proteins (PLP)



Biológiai variánsok

	Molekulasúly	Biogén aktivitás	Immunológiai aktivitás
Kis LTH	22kD	igen	igen
Glikolizált LTH	25kD	igen	nem
Nagy LTH	50kD	nem	igen
Nagy-nagy LTH	>100kD	nem	igen

Szabályozás

1. Adenohypofízis sejtjei (LTH, GH, TSH)

Termelés fokozás:

- **E2** (génexpressziónak fokozása, dopamin termelésének gátlása)
- TRH (prolactin releasing faktor) LTH[↑], TSH[↑]
- in vivo: növekedési hormon, angiotensin II, GnRh, vasopressin

Termelés gátlása: **DOPAMIN**

2. Emlő sejtek

3. Decidualis endometrium

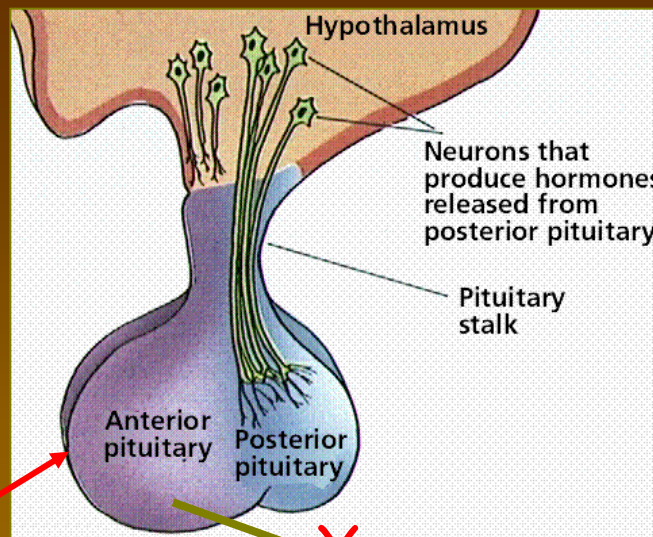
} PROGESZTERON SERKENT



Szabályozás

E2 reguláló szerepét alátámasztja:

1. A nőkben magasabb a PRL szint mint a férfiakban
2. PRL szint pubertásban kezd emelkedni és menopausában csökkenni
3. Terhesség alatt, a PRL szint 10-20 szorosa a nem terhes állapotban mérhetőnek
4. Terhesség után az E2 szintek normalizálódásával egyidőben lecsökken a PRL szint is , ha az anya nem szoptat



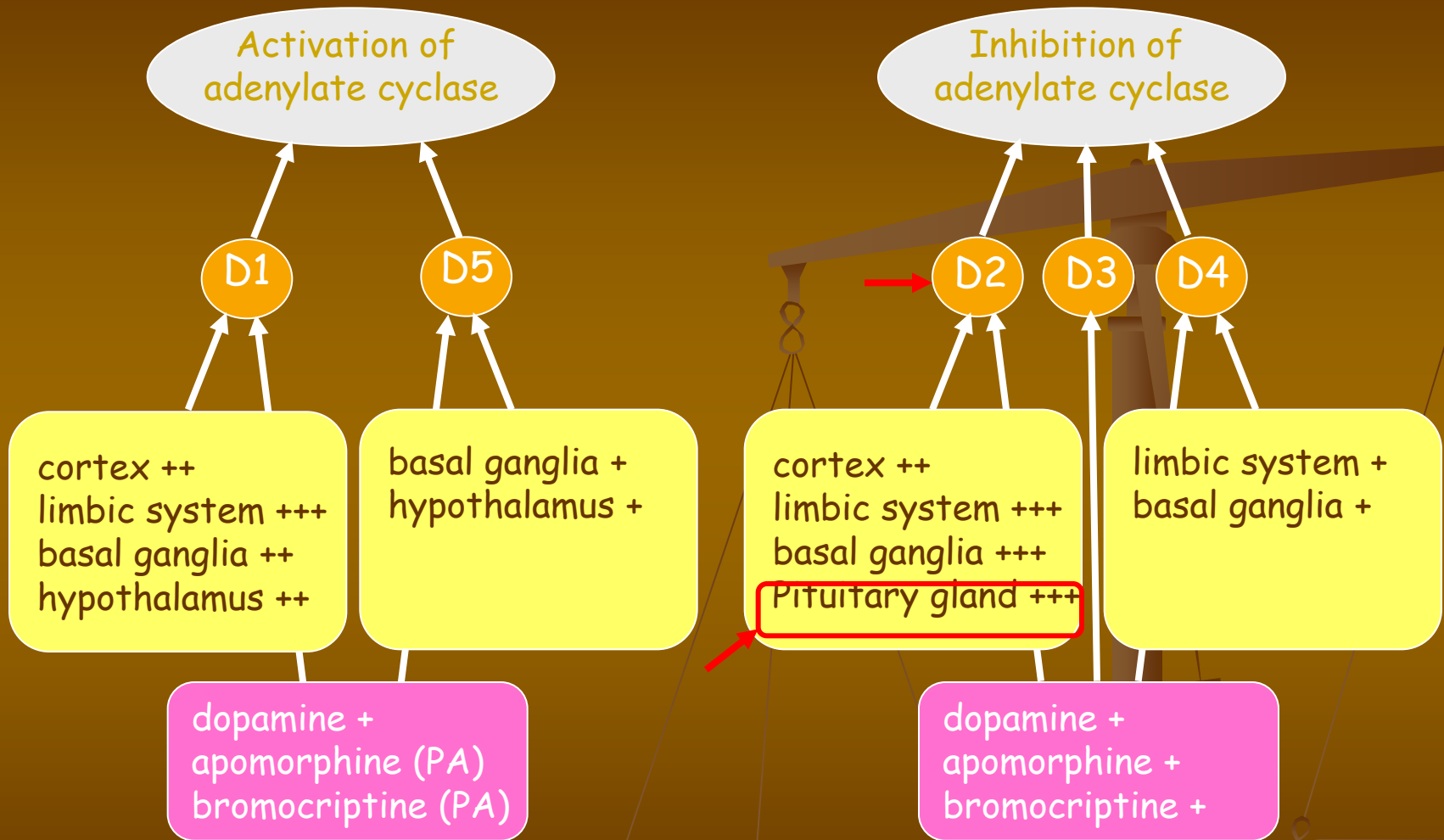
dopamin

prolactin-inhibitor

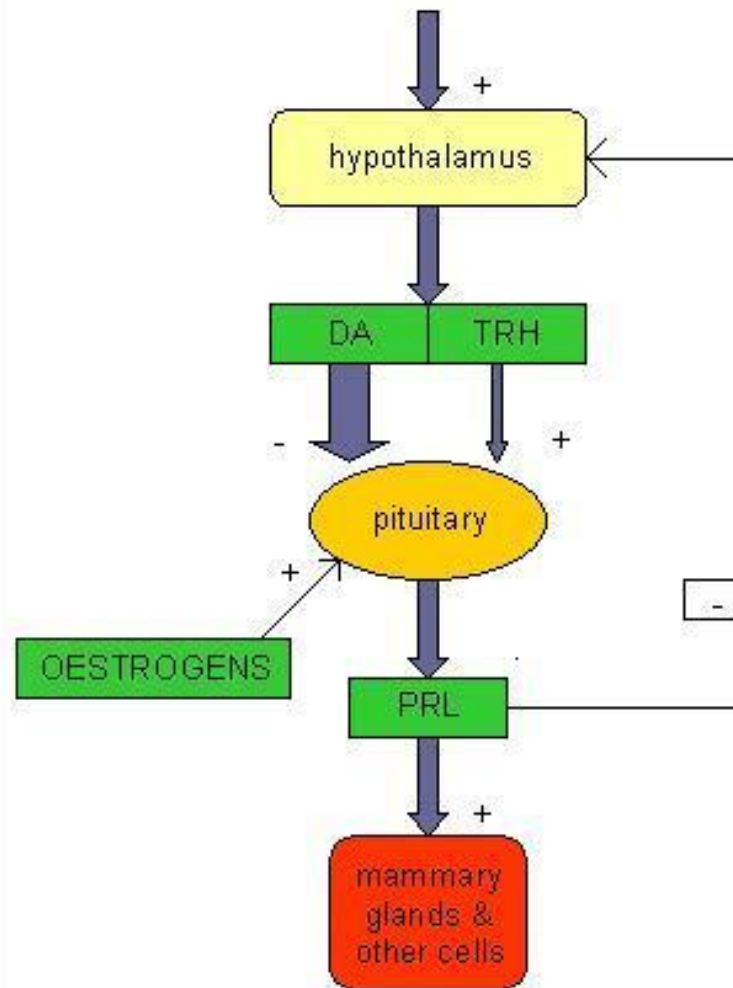
prolactin

- ✓ a hypothalamus tuberoinfundibularis részén képződik,
- ✓ az agyalapi mirigy portalis érrendszerén keresztül jut a lactotroph sejtekig
- ✓ **dopamin D2 receptorokhoz kötődve**, stimulálva azokat,
gátolja a PRL gén transcriptióját, a PRL szintézist és kibocsátást

Dopamine receptor subtypes



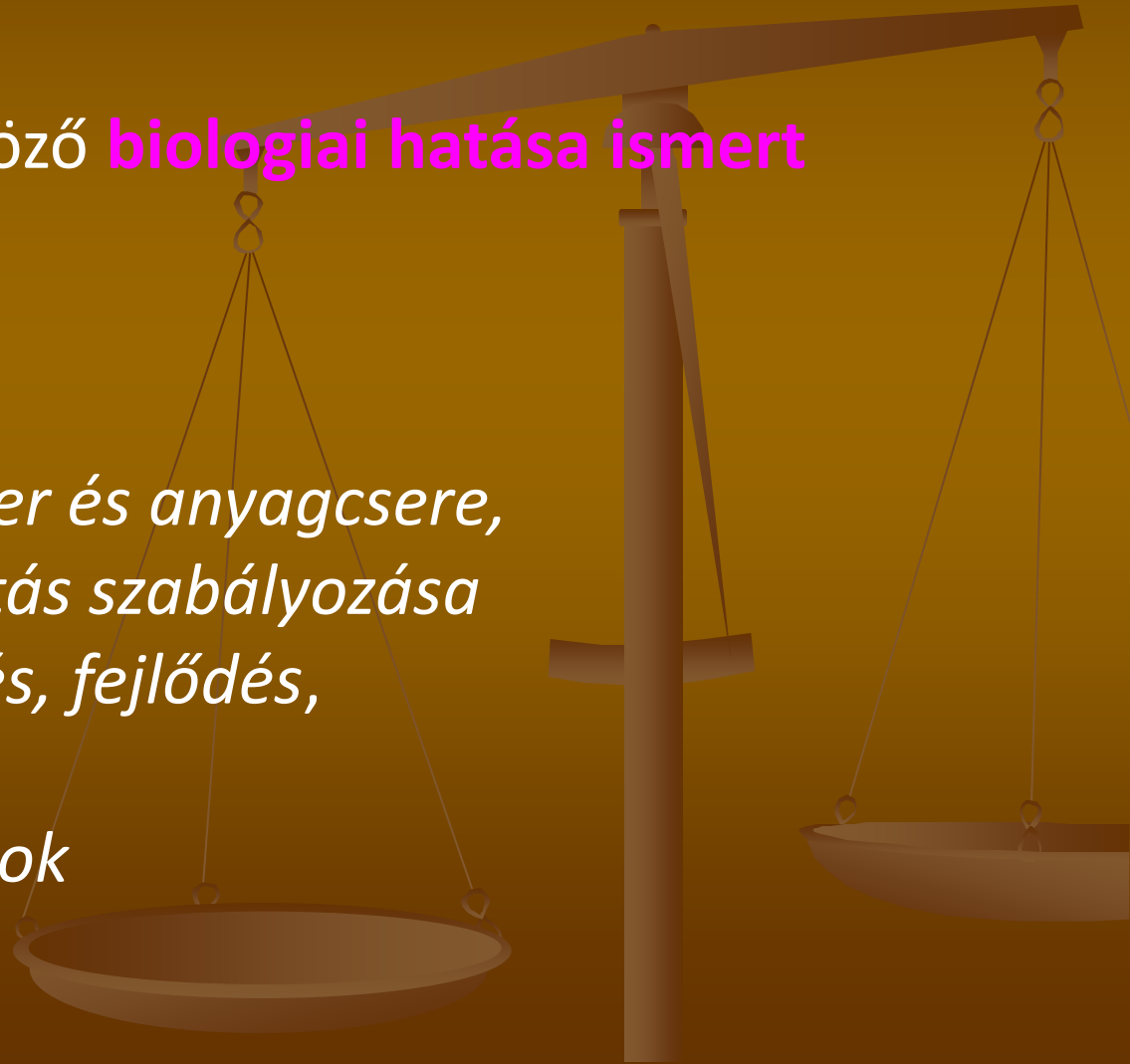
INPUTS eg suckling, stress, sleep.



PRL: biológiai szerepe

Több mint **300** különböző **biológiai hatása ismert**
Reguláló szerepe van:

*reproductió,
endocrin rendszer és anyagcsere,
ion és vízháztartás szabályozása
szövet növekedés, fejlődés,
viselkedés,
immunfolyamatok*



A Prolactin elsődleges szerepe

Férfiak

Nők

Mammothrop hatás: emlő
szerkezet építés

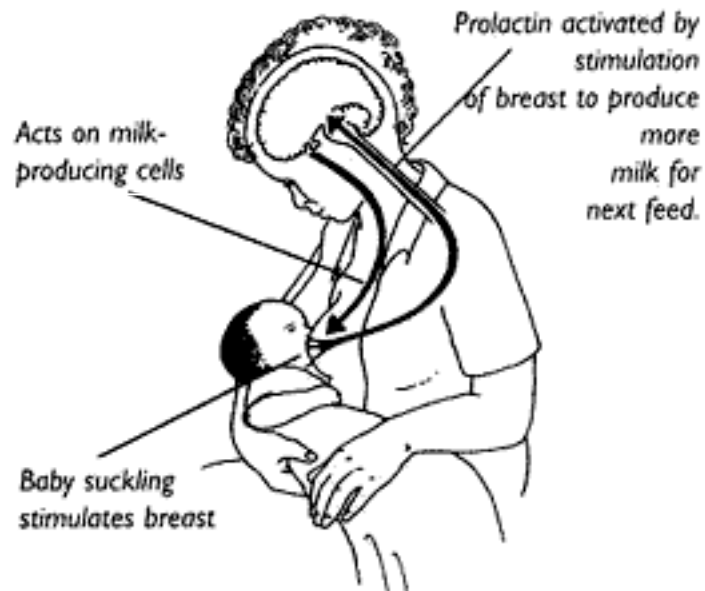
Lactotrop hatás: emlő mirigyek
tejtermelés

gonad functió gátlása

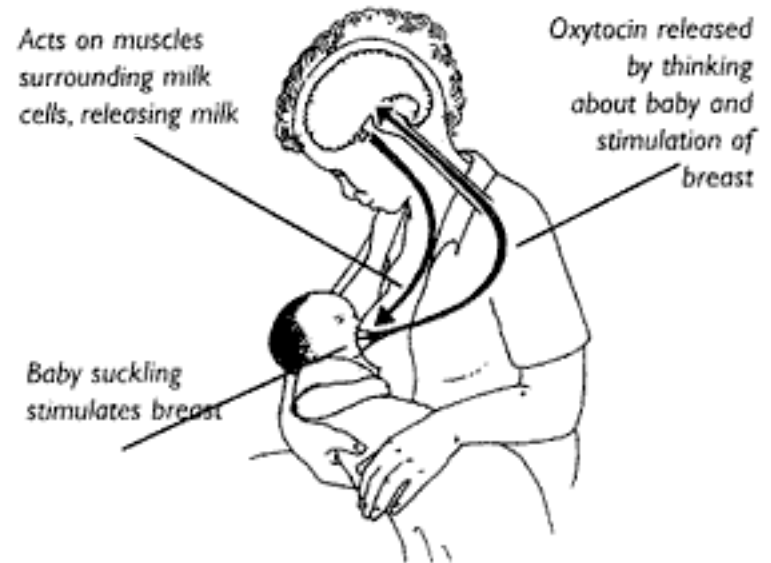


PRL és Oxitocin szerepe a szoptatásban

Prolactin - makes milk



Oxytocin - delivers milk



Egyéb biológiai hatások

pl. magzatvízben lévő prolaktin

szerepet játszik a magzatvíz körforgalomban (magzat hydráltsági állapot)

a magzatburkon keresztüli só és víztranszport szabályozója

DE in vivo állatkísérletek alapján :

tumor promoter hatású, tumor növekedést serkent (emlő, prosztata)

References:

- Clevenger CV, et al. 2003 The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 24:1-27
- Vonderhaar BK 1999 Prolactin involvement in breast cancer. *Endocrine-related cancer* 6:389-404
- Vonderhaar BK 1998 Prolactin: the forgotten hormone of human breast cancer. *Pharmacol Ther* 79:169-178
- Janssen T, et al. 1996 In vitro characterization of prolactin-induced effects on proliferation in the neoplastic LNCaP, DU145, and PC3 models of the human prostate. *Cancer* 77:144-149

PRL and breast cancer: epidemiology

Two studies (in 1999 and 2004), from *Hankinson's group* demonstrated a clear correlation between PRL levels and breast cancer risk in >30,000 postmenopausal women with 306 and 851 breast cancers respectively

Women with *PRL levels* in the higher quartile of the normal range had an increased risk (by a factor of 2) of developing breast cancer, compared to patients with PRL levels in the lower quartile of the normal range)

This risk mainly affected *ER+ tumors* (RR of 1.78; 95% CI 1.28-2.5) and *ER+/PR- tumors* (RR 1.94; 95% CI 0.99-3.78)

Currently we don't know whether *hyperprolactinemic patients* are at high risk of developing cancers (no large scale studies)

References:

- Hankinson SE, et al. 1999, Plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 91:629-634
- Tworoger SS, et al. 2004 Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 64:6814-6819

PRL and prostate cancer: epidemiology

One recent study, involving ~ 30,000 men including 144 prostate cancers (the Northern Sweden Health and Disease Cohort), concluded that:

there is no correlation between PRL levels and the risk to develop prostate cancer

There is no epidemiological study investigating PRL as a possible risk factor for developing *prostate hyperplasia*.

Only one recent report is available.

It is a prospective, case-control study involving only 20 men with prolactinoma in which

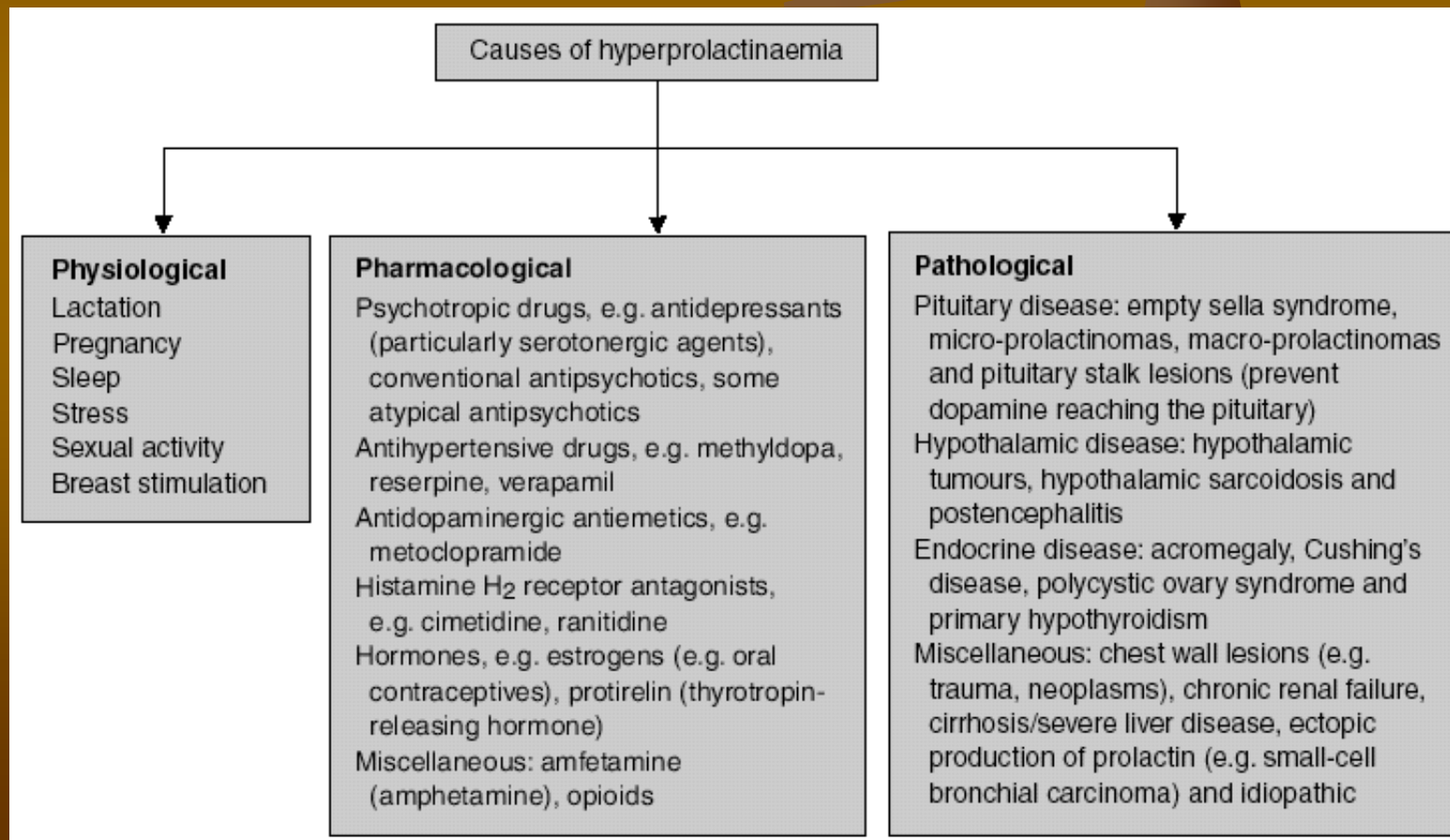
no correlation between hyperprolactinemia and prostate hyperplasia was found

References:

- Stattin P, et al. 2001 Plasma prolactin and prostate cancer risk: A prospective study. *Int J Cancer* 92:463-465
- Colao A, et al. 2004 Prolactin and prostate hypertrophy: a pilot observational, prospective, case-control study in men with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2770-2775

Hyperprolactinaemia

Nem terhes állapotban mért tartósan magas PRL szint, >29 ng/ml



Hyperprolactinaemia okai

Élettani: terhesség, terhesség utáni időszak
 emlőbimbó stimuláció, sexualis együttlét
 szoptatás
 stressz
 testmozgás
 alvás
 hypoglikémia - étel bevitel

E2 szint emelkedése során a dopaminerg pályák gátlódnak vagy
csökken a dopamin szintézis

Physiologic

Nipple stimulation in men and women

Pregnancy

Postpartum period

Stress

Food ingestion

Sexual intercourse in some women

Sleep

Hypoglycemia

Early infancy (up to 3 mo)

Hyperprolactinaemia okai

Hypophysealis okok:

tumor. mikro-makroprolactinoma

hypofízis nyél sérülés, gyulladás

acromegalia

Cushing szindróma

empty sella

tbc, sarkoidózis

(fokozott termelődés, dopaminerg pálya gátlás)

Hypothalamikus

hypothyreosis, (fokozódik a TRH válasz)

mellékvese kéreg elégtelenség

Pathologic

Hypothalamic disorders

Hypothalamic tumors

Nonneoplastic hypothalamic infiltration

Sarcoidosis

Langerhans' cell-type histiocytosis
(Hand-Schüller-Christian disease)

Postencephalitis

Idiopathic galactorrhea (presumed
abnormality in dopamine secretion)

Head trauma

Prolactin-secreting pituitary tumors

Surgical pituitary stalk section and other
stalk lesions

Empty sella syndrome

Hyperprolactinaemia okai

Mellkasi sérülés, gerincvelő lézió

(dopaminerg pályák sérülése)

Vese és májelégtelenség

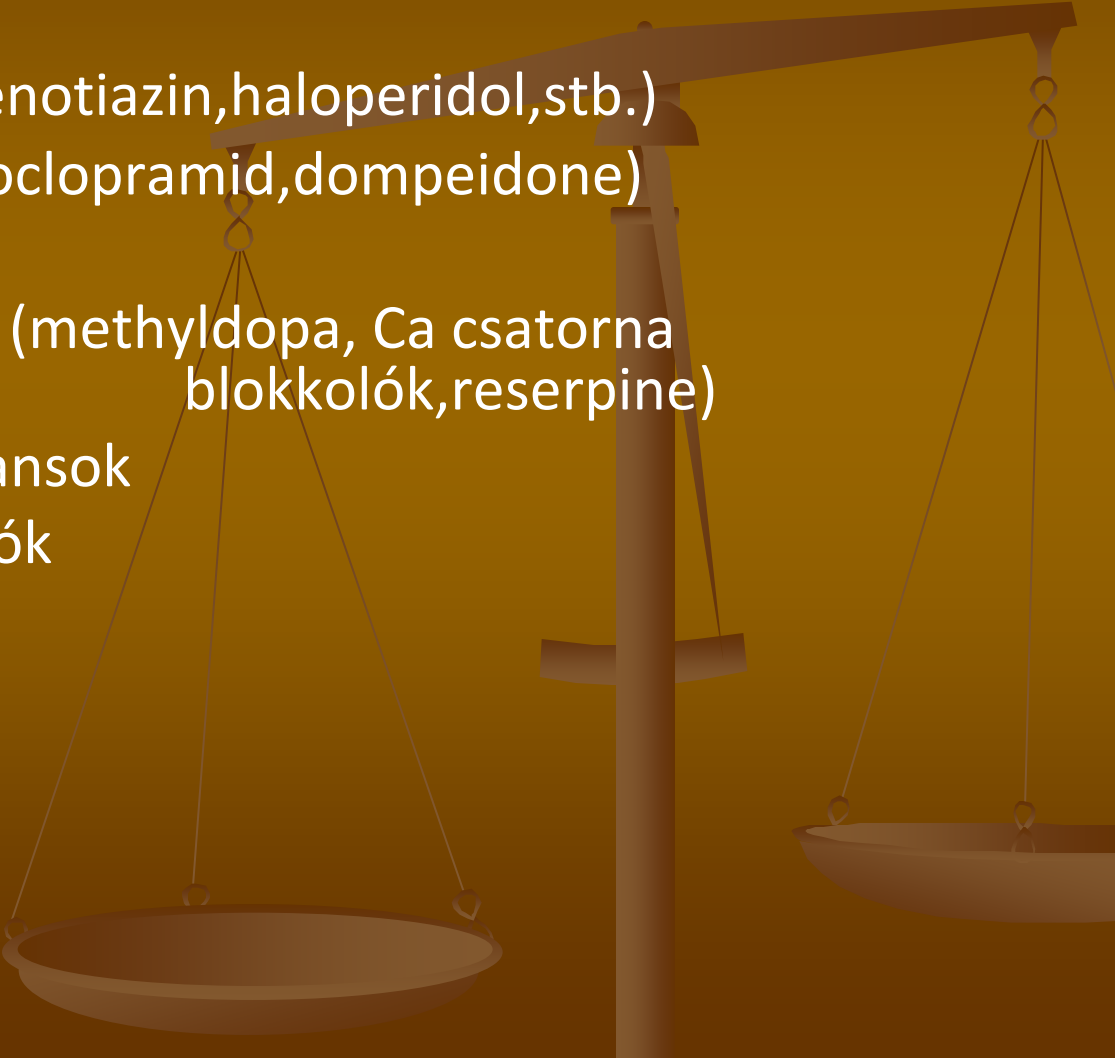
PCO, oophorectómia után (átmenetileg)

idiopatiás



Hyperprolactinaemia okai

Gyógyszerek



antipszichotikumok (fenotiazin, haloperidol, stb.)
antiemetikumok (metoclopramid, dompeidone)
antihistaminok
vérnyomáscsökkentők (methyldopa, Ca csatorna
blokkolók, reserpine)
triciklikus antidepressánsok
opiát fájdalomcsillapítók
oestrogének (OAC)
vízhajtók (verapamil)

Hiperprolactinémia és fertilitás hormonális összefüggései 1.

LTH szint emelkedése → dopamin secreció ↑
magas dopamin (D1) → GnRh pulzatos secretió
GnRh leesik → FSH csökken

anovulatio
amenorrhoea

60–100 ng/ml
(2000–3000 mU/L)

Hiperprolactinémia és fertilitás hormonális összefüggései 2.

Magas PRL → mellékvese DHEA(S)

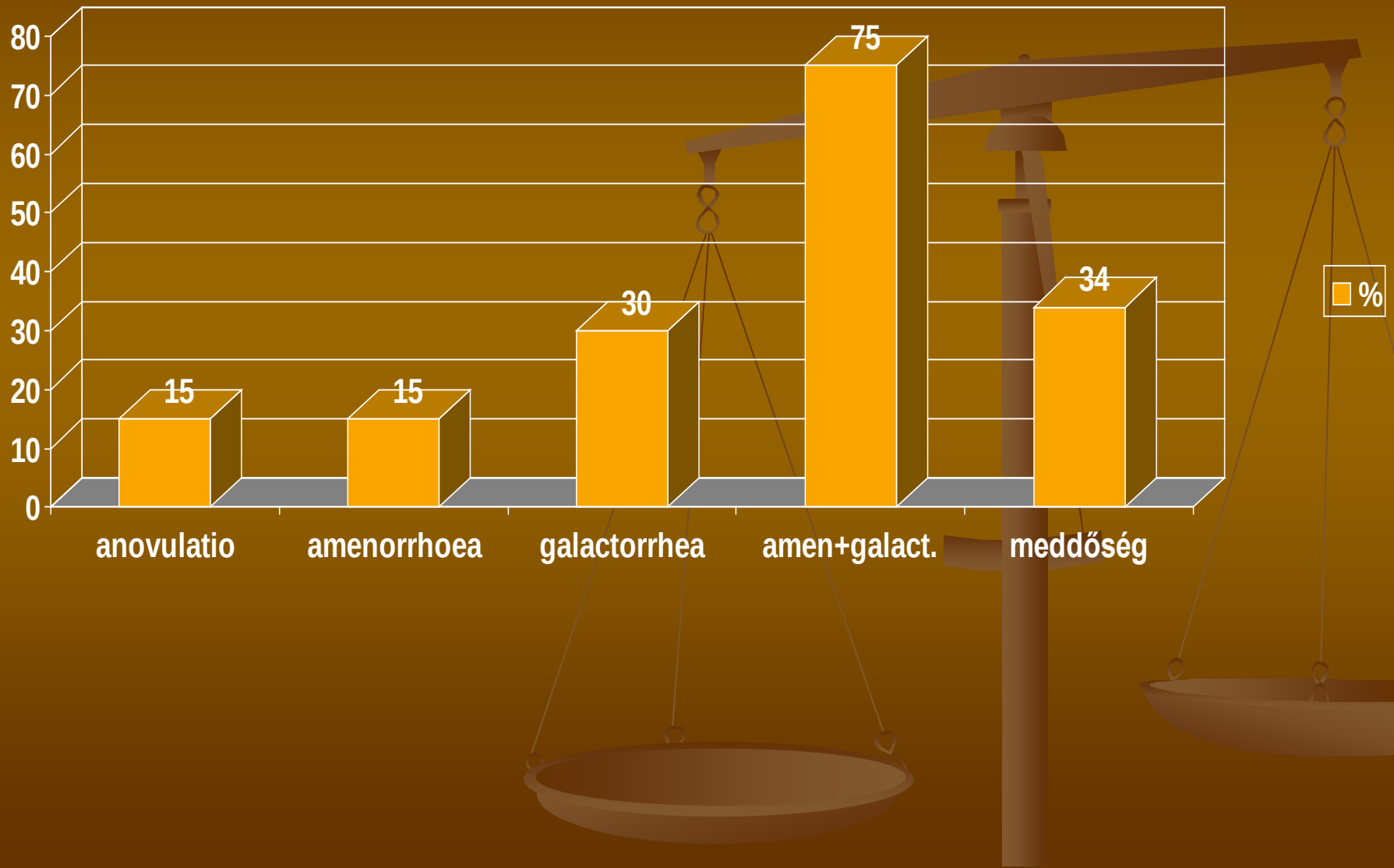
fokozott szőrnövekedés

anovulatio

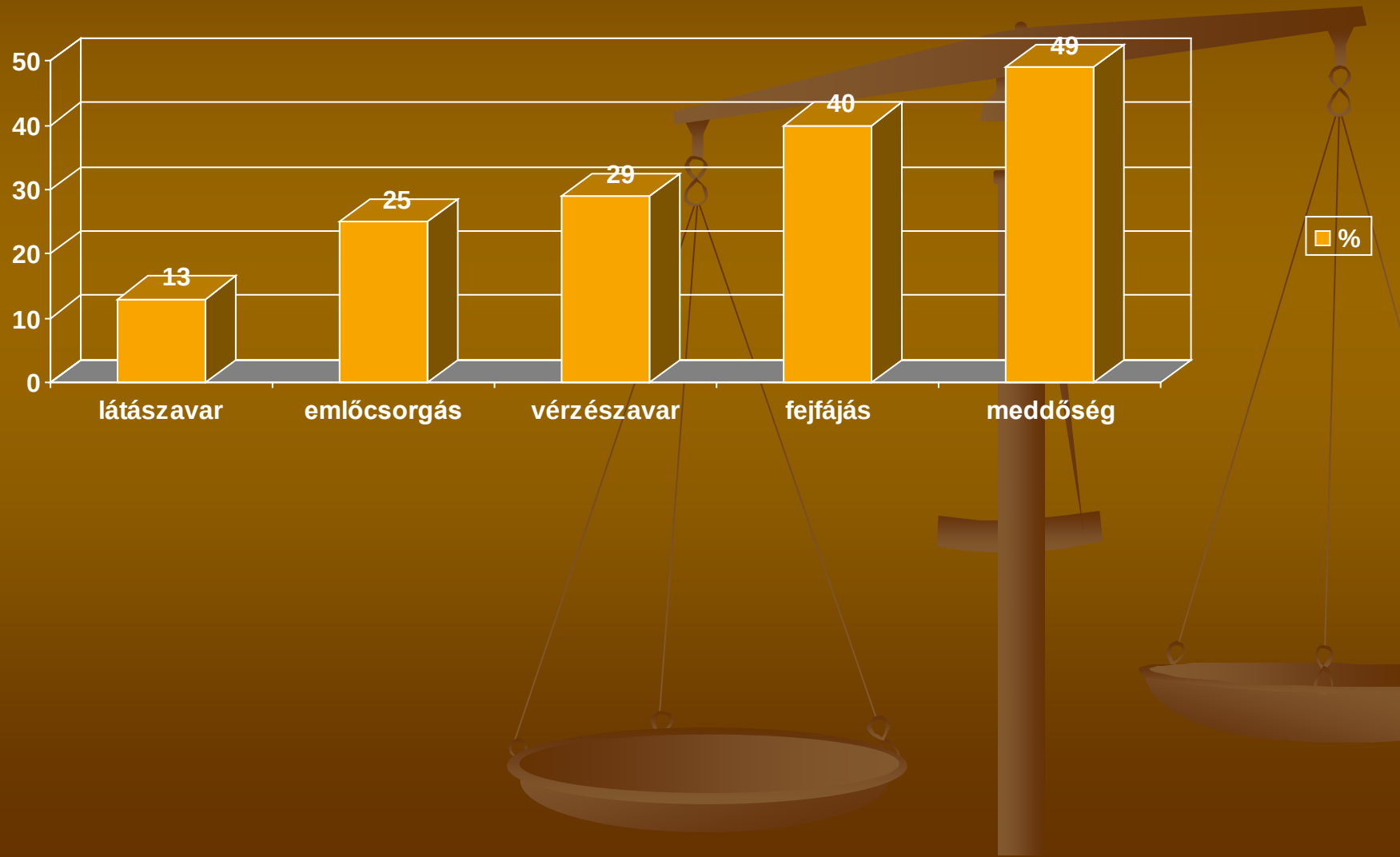
amenorrhoea

hyperinsulinaemia

Hyperprolactinaemia előfordulása



Hyperprolactinaemiás betegek leggyakoribb tünete



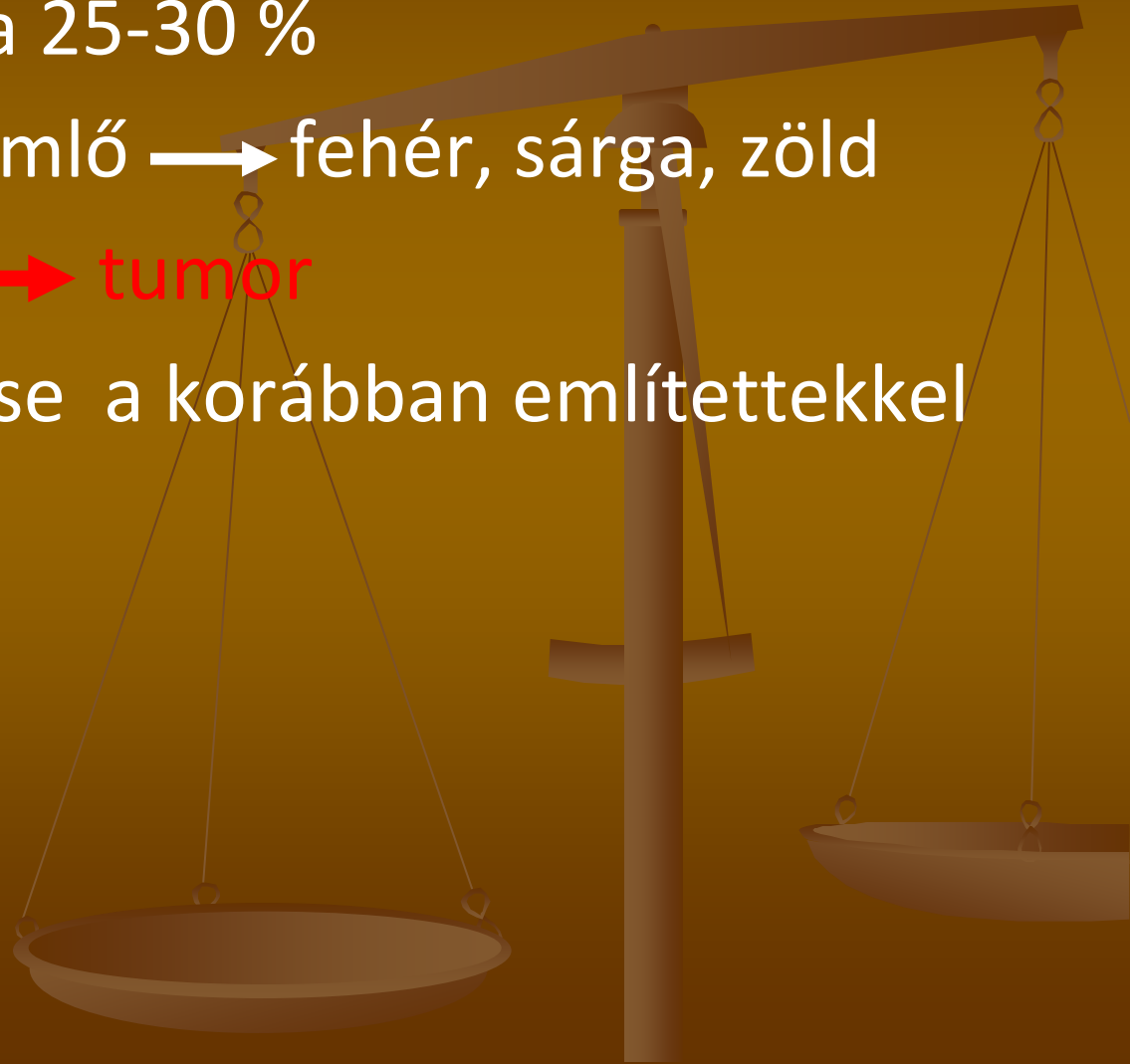
Galactorrhea

Hyperprolactinémia 25-30 %

Egy vagy mindkét emlő → fehér, sárga, zöld

HA véres → tumor

Kiváltó okai, kezelése a korábban említettekkel azonos



Hyperprolactinémia kezelése

Bromocriptine BRC, (Parlodel 2.5 mg, 5 mg, 10 mg)

Cabergoline CAB, (Cabaser, Dostinex 1mg, 2mg)

brc intoleranti esetén 0.25-1.5 mg hetente 2x (Mo. nem kapható)

Quinagolide QNG, (Norprolac 150 µg)

kezdő dózis 25 µg/nap, 150-300 µg/nap

1. PRL szintézis gátlása
2. lactotróp sejt proliferáció gátlása

Mastalgia- emlőfájdalom

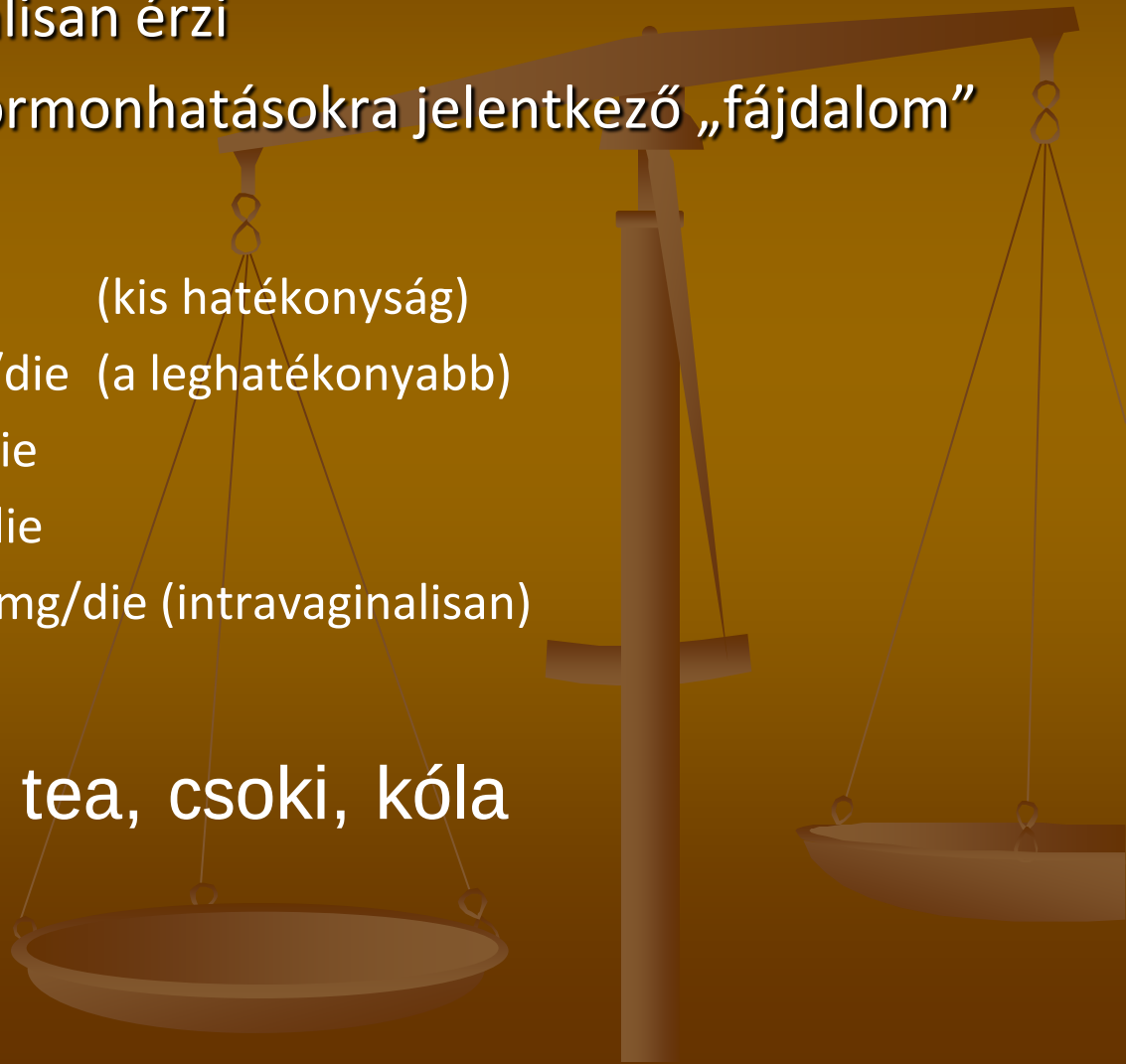
A nők 70%-a premenstrualisan érzi

Az emlő szövetében , a hormonhatásokra jelentkező „fájdalom”

Kezelése:

1. Diureticumok (kis hatékonyság)
2. Testoszon 5mg/die (a leghatékonyabb)
3. Danazol 200mg/die
4. E vitamin 600 U/die
5. Bromocriptin 2.5 mg/die (intravaginalisan)
6. Tamoxifen

Óvakodni kell:kávé, tea, csoki, kóla
(methyloxantin)



■ *Köszönöm a figyelmet!*

