

پرولاکتین

در سلامت و بیماری

ترجمه

دکتر محمد حسن هدایتی آمامی

متخصص داخلی - غدد

فروردین ۱۳۹۹

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY,
14th EDITION
ISBN: 978-0-323-55596-8
Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

8

Pituitary Physiology & Diagnostic Evaluation
Physiology and Disorders of Pituitary
Prolactin

Ursula Kaiser & Ken Ho

9

Pituitary Masses & Tumors
Prolactin-Secreting Adenomas

Shlomo Mesmed

فهرست

صفحه	عنوان
۳	بخش اول
۳	پرولاکتین
۵	فیزیولوژی
۵	یاخته های لاکتوتروپ
۶	ساختمان پرولاکتین
۹	تنظیم
۱۲	ترشح پرولاکتین
۱۳	اثر پرولاکتین
۱۴	تکوین و رشد و نمو پستان
۱۶	شیرسازی و شیردهی
۱۶	اثر بر تولید مثل
۱۸	اثرهای دیگر پرولاکتین
۱۸	اندازه گیری پرولاکتین
۱۹	کمیود پرولاکتین
۱۹	علت ها
۲۰	نمای بالینی
۲۰	زیادی پرولاکتین
۲۰	علت ها
۲۰	علت های فیزیولوژیک
۲۱	علت های مرضی
۲۳	علت های دارویی
۲۴	نمای بالینی
۲۷	رفرانس
۳۵	بخش دوم
۳۶	آدنوم های پرولاکتین ساز
۳۷	مقدمه
۳۹	آسیب شناسی و بیماری زائی
۴۱	نمای بالینی
۴۱	مربوط به زیادی پرولاکتین خون
۴۲	مربوط به خود تومور
۴۳	ارزیابی
۴۴	درمان
۴۵	درمان طبی
۴۵	بروموکریپتین
۴۷	کابرگولین
۴۹	شیوه تجویز
۵۲	اثرات ناخواسته آگونیست های دوپامین
۵۳	پرتودرمانی
۵۴	جراحی
۵۴	شیمی درمانی
۵۵	آبستگی
۵۹	رفرانس

بخش اول

(فصل ۸)

پرولاکتین

فیزیولوژی

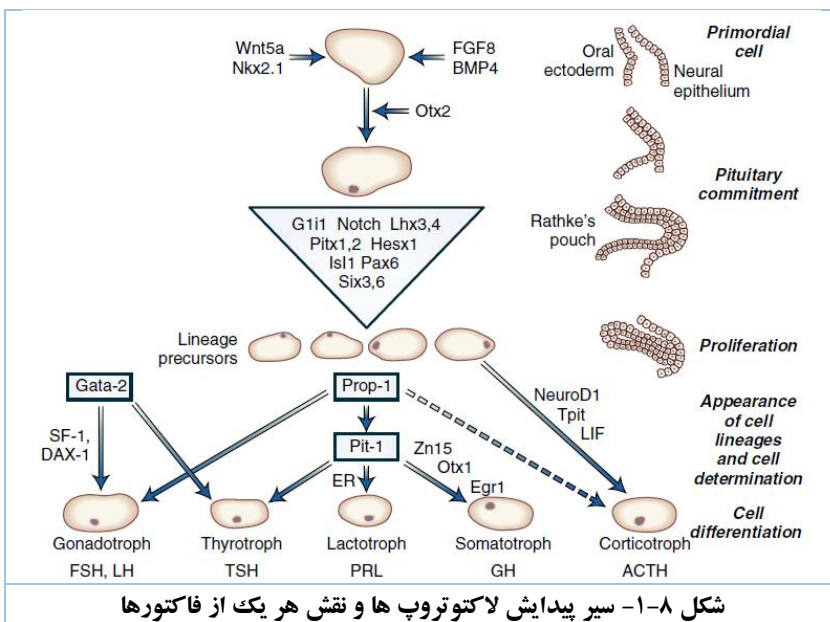
پرولاکتین عمدتاً توسط لاکتوتروپ های هیپوفیز ساخته می شود و مهار آن در دست پر قدرت دوپامین هیپوتالاموس است. تا ۱۹۷۰ هنوز در انسان به وجود پرولاکتین پی نبرده بودند، زیرا هورمون رشد اثر لاکتوژنی زیادی دارد و در اندازه گیری های زیستی که برای جدا کردن و اندازه گیری پرولاکتین استفاده می شد، مانع ایجاد می کرد^{۵۷}. علاوه بر آن در غده هیوفیز غلظت هورمون رشد (۵ تا ۱۰ میلی گرم) خیلی بیشتر از غلظت پرولاکتین (حدود ۱۰۰ میکروگرم) است^{۵۸}. برای تمیز پرولاکتین از هورمون رشد، اثر لاکتوژنی هورمون رشد را با اضافه کردن سرم ضد هورمون رشد، ختنی کردند. با استفاده از این ترفند، سرم زنان تازه زائیده و بیماران دچار گالاکتوره را آزمایش کردند و متوجه شدند که در حضور آنتی بادی ضد هورمون رشد، این سرم ها هنوز اثر لاکتوژنی زیادی دارند^{۵۹، ۶۰}. Friesen پرولاکتین را خالص و جدا کرد، بعد آزمایش رادیوایمنی ویژه ای برای آن ساخته شد و پس از آن بود که برای فهم بیماری های انسان، شروع به اندازه گیری پرولاکتین کردند^{۶۱}.

۶۲

یاخته های لاکتوتروپ

حدود ۱۵ تا ۲۵ درصد یاخته های هورمون ساز هیپوفیز، یاخته های لاکتوتروپ هستند. به نظر می رسد که اکثر یاخته هائی که پرولاکتین دارند، از یاخته های سازنده هورمون رشد منشاء می گیرند (شکل ۸-۱). در چند آزمایش روی حیوانات ترانس ژنیک، این امر به اثبات رسیده است^{۶۳}. دو دسته یاخته، زن پرولاکتین را بیان می کنند؛ یکی یاخته های چندوجهی بزرگند که در سرتاسر غده هیپوفیز پراکنده اند، و دیگری یاخته های کوچکتر خمیده یا درازند که به صورت دسته جاتی در بال چپ و راست و قاچ میانی غده هیپوفیز پخش شده اند. یاخته های دسته اول، حاوی گرانول های ترشحی بزرگ پرولاکتین (۲۵۰ الی ۸۰۰ نانومتر) اند، ولی یاخته های دسته دوم دارای گرانول های کوچکتر و کم تعدادند (۲۰۰ الی ۳۵۰ نانومتر).

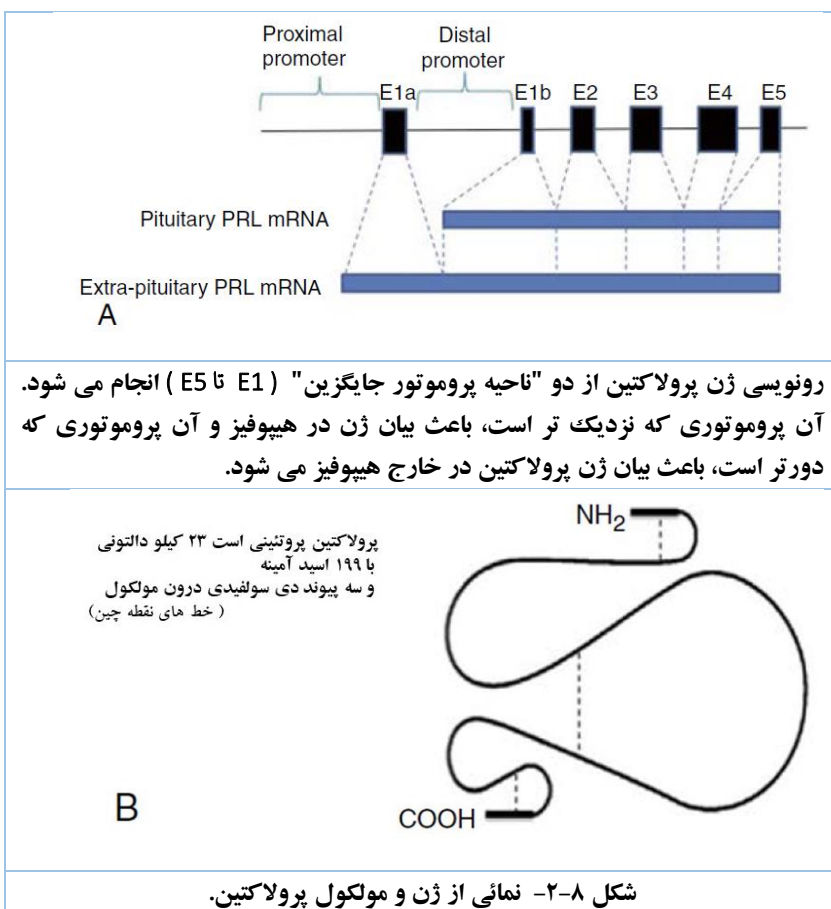
تعدادی هم ماموسوماتوتروپ وجود دارد که دو هورمون پرولاکتین و هورمون رشد را می سازند و هر دو هورمون را در یک گرانول انبار می کنند. در مدل های جانوری، کار لاکتوتروپ ها ناهمگون است. به دوپامین یا TRH پاسخ می دهند و بهم خوردن نسبت یافته های پرولاکتین ساز و هورمون رشد ساز، به محل قرار گرفتن شان در غده هیپوفیز ربط پیدا می کند و محیط هورمونی پیرامون آن ها مخصوصاً استروژن در این امر تاثیر دارد.^{۶۴} تعداد مطلق آن ها در مرد و زن فرقی باهم ندارد، و سن هم این تعداد را تغییر نمی دهد، ولی در دوران آبستنی و شیردهی، لاکتوتروپ ها هیپرپلازی پیدا می کنند؛ این هیپرپلازی چندین ماه پس از زایمان فروکش می کند.



ساختمان پرولاکتین

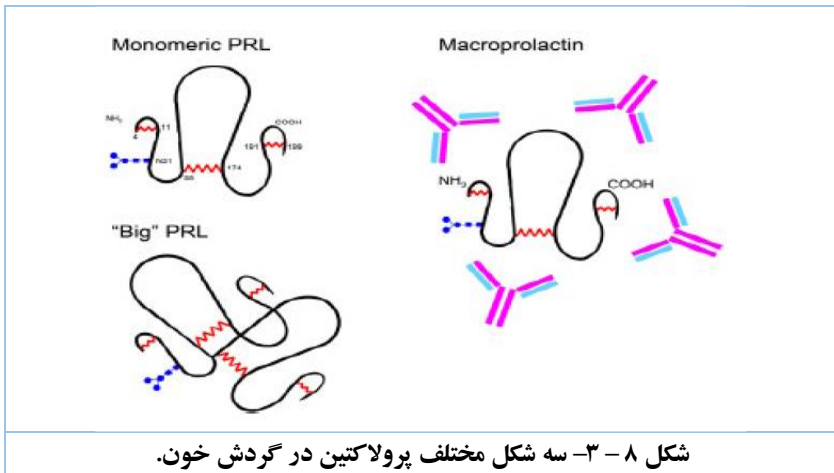
ژن پرولاکتین انسان روی کروموزوم ۶ قرار دارد. از ژن مشترک واحدی منشاء می گیرد که نیای مشترک پرولاکتین، هورمون رشد، و پروتئین های وابسته به لاکتوژن جفتی است؛ می دانیم که این سه دسته هورمون، شباهت زیادی با هم دارند.^{۶۷} چند عامل، شامل استروژن، دوپامین، و TRH باعث بیان ژن پرولاکتین می شوند.^{۶۸} ژن پرولاکتین از پنج اکسون درست شده است (E1 تا E5). رونویسی از

ژن پرولاکتین توسط دو ناحیه پروموتور مستقل از هم، که همان دو بخش جایگزین اکسون اول (1a و 1b) است، تنظیم می شود. ناحیه پروموتور پروکسیمال، در هیپوفیز این کار را می کند و ناحیه پروموتور دیستال، در بافته های خارج هیپوفیز، کار رونویسی از ژن پرولاکتین را پیش می برد (شکل ۸-۲)^{۶۹}. دو اکسون 1a و 1b، توالی 5' یکسانی را رمز گذاری می کنند، لذا رونوشت پروتئینی آن رمزها، عین هم است.

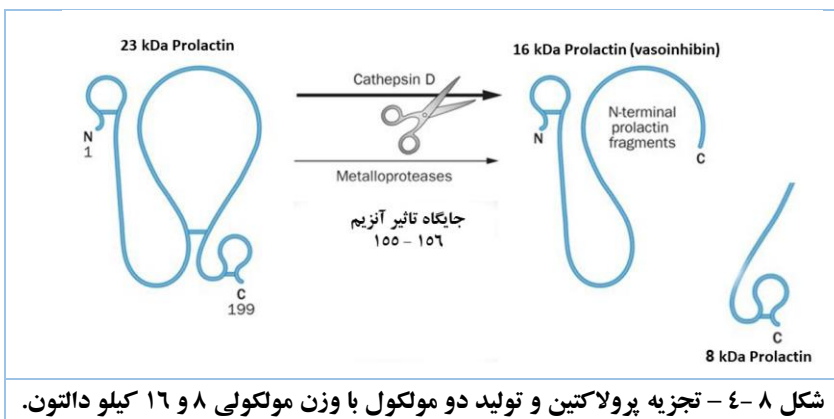


پرولاکتین پلی پپتیدی است از ۱۹۹ اسید آمینه، دارای سه پیوند دی سولفیدی در خود مولکول (شکل ۸-۲). به سه صورت در خون وجود دارد: تک زنجیره ای، دو زنجیره ای، و ماکروپرولاکتین. تک مولکولی همان مولکول عادی پرولاکتین است و وزن مولکولی آن ۲۳ کیلو دالتون است؛ "پرولاکتین کوچک" نامیده می شود. پرولاکتین دو مولکولی را که وزن مولکولی اش، ۴۸ الی ۵۶ کیلو

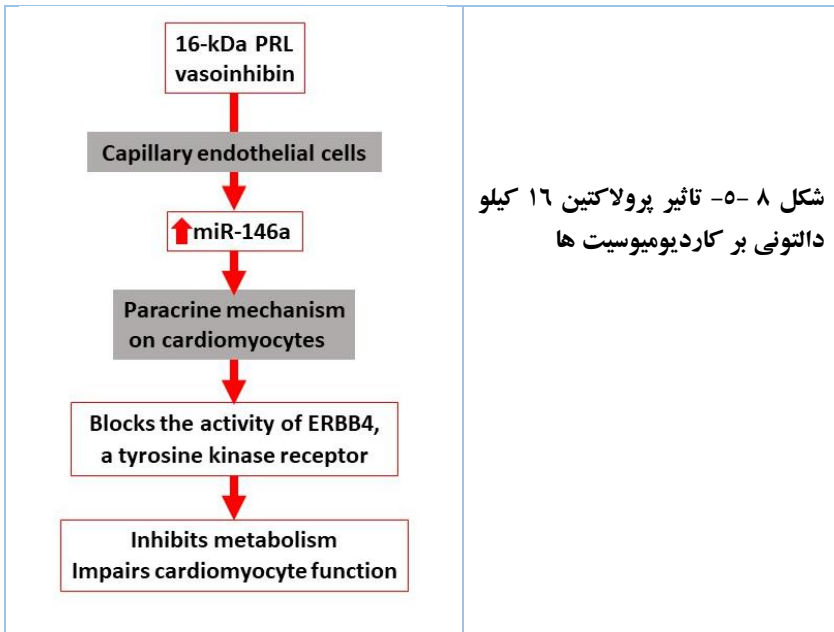
دالتون است، "پرولاکتین بزرگ" می نامند. ماکروپرولاکتین، پرولاکتینی است که به آن ایمنوگلوبولین چسبیده است، و "پرولاکتین بزرگ بزرگ" نام دارد و وزن مولکولی اش بیش از ۱۰۰ کیلو دالتون است^{۶۹-۷۲} (شکل ۸-۳). بخش اعظم پرولاکتین فعال از همان نوع تک مولکولی است. در پاسخ به TRH، بین سه نوع پرولاکتین، عمدتاً پرولاکتین تک مولکولی افزایش می یابد. شکل گلیکوزیله پرولاکتین در عصاره هیپوفیز وجود دارد، اثرات بیولوژیک آن کمتر از نوع غیر گلیکوزیله است^{۷۳}.



پرولاکتین تک زنجیره ای تقسیم می شود و دو مولکول ۸ کیلو دالتونی و ۱۶ کیلو دالتونی بوجود می آید^{۷۴} (شکل ۸-۴). این مولکول ۱۶ کیلو دالتونی، اثر ضد آنژیوژنی دارد^{۷۵، ۷۶}، و همین محصول ۱۶ کیلو دالتونی ناشی از تجزیه پرولاکتین را در کاردیومیوپاتی حوالی زایمان دخیل دانسته اند^{۷۷}. اخیراً به مکانیسم تاثیر آن پی برده اند (شکل ۸-۵)^{۷۷}.



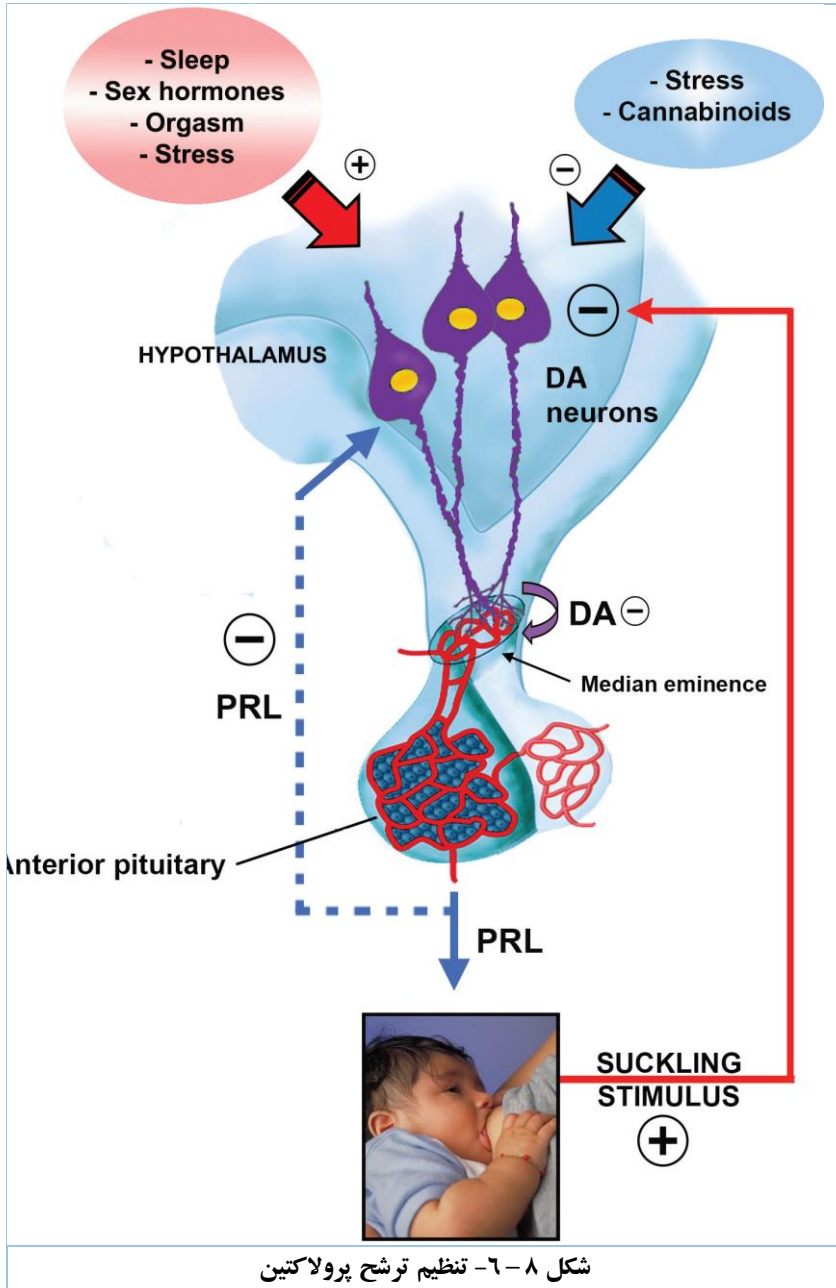
پرولاکتین ۱۶ دالتونی را Vasoinhibin هم می نامند. روی یاخته های اندوتلیال مویرگ ها اثر می کند، باعث افزایش تولید miR-146a می شود؛ این ماده با اثری پاراکرینی روی کاردیومیوسیت ها، فعالیت ERBB4 را، که گیرنده تیروزین کیناز است، متوقف و کار کاردیومیوسیت ها را خراب می کند. با تجویز بروموکریپتین که آگونیست دوپامین است، می توان سطح miR-146a را پائین آورد، و از این راه، کار قلب را بهتر کرد، اختلال کار آن را بهبود بخشید^{۷۹-۸۱}.



تنظیم

پرولاکتین تحت کنترل مهاری دوپامین است. این دوپامین توسط یاخته های توبرواینفاندیبولر (*TIDA*) و دستگاه دوپامینرژیک هیپوتالاموس - توبروهیپوفیز ساخته می شود^{۸۲، ۸۳}. دوپامین از راه سیستم باب هیپوتالاموس - هیپوفیز به لاکتوتروپ ها می رسد، گیرنده دوپامینی *D2* روی لاکتوتروپ هیپوفیز را مهار می کند و مانع ترشح پرولاکتین می شود^{۸۴} (شکل ۸-۶). پرولاکتین هم به نوبه خود در یک حلقه فدباک منفی شرکت می کند تا ترشح خود را کنترل کند. در نرون های *TIDA* فعالیت هیدروکسلاز تیروزین را زیاد می کند و از این را تولید دوپامین را افزایش می دهد^{۸۳}. در موشی بدون پرولاکتین، مقدار دوپامین امینانس میانی کم

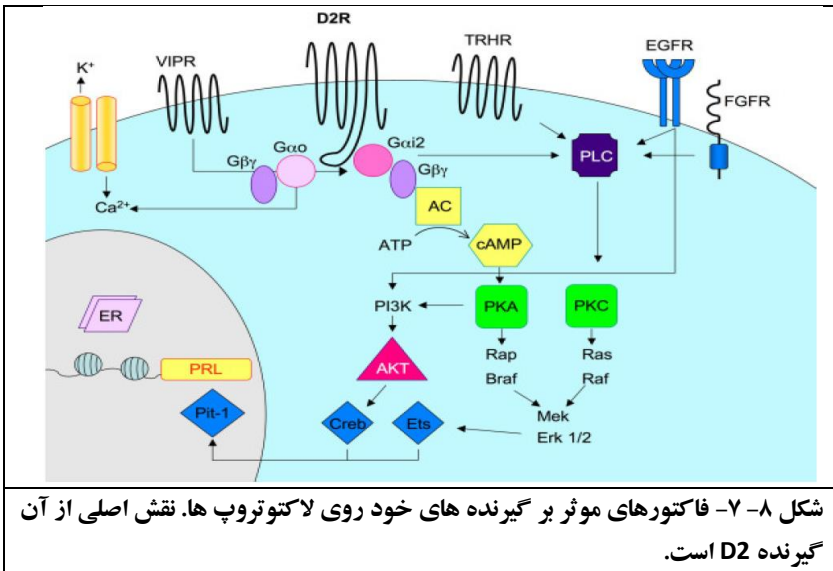
است^{۸۵}. موشی که فاقد گیرنده D2 است، دچار هیپرپرولاکتینمی و تکثیر لاکتوتروپ ها می شود^{۸۴}.



شکل ۸-۶- تنظیم ترشح پرولاکتین

چندین عامل دیگر هم ترشح پرولاکتین را تغییر می دهند (شکل ۸-۷)، لیکن نقش فیزیولوژیک آن ها و نقش و اهمیت شان از نظر بالینی هنوز معلوم نیست. عواملی غیر از دوپامین، ترشح پرولاکتین را مهار می کند؛ **TGF** و **Endothelin-1**

$\beta 1$ با اثر پاراکرینی، ترشح پرولاکتین را مهار می کنند^{۸۶، ۸۷}؛ کلسیتونین که ممکن است در هیپوتالاموس ساخته شده باشد، یکی دیگر از مهارکننده های ترشح پرولاکتین است.^{۸۸}



چند ماده هم عامل آزادکننده پرولاکتین اند. فاکتورهای رشدی مثل basic FGF و Epidermal growth factor (EGF) باعث تولید و ترشح پرولاکتین می شوند. نوروپپتیدهایی که از راه گیرنده های همبسته با پروتئین G، تولید پرولاکتین را زیاد می کنند، عبارتند از^{۸۸-۸۹، ۸۸}:

Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)

Prolactin-releasing peptide (PrRP)

Opioid peptides

TRH

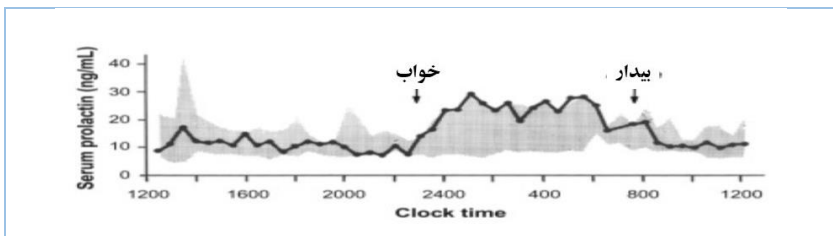
استروژن رونویسی ژن پرولاکتین را تحریک و ترشح آن را زیاد می کند^{۹۰}، از روی آن معلوم می شود که چرا در زن ها، مخصوصاً در فاز قاعدگی پیش از تخمک گذاری و در دوران آبستنی، سطح پرولاکتین زیاد است^{۹۱، ۹۲}. نقش فیزیولوژیک سایر نوروپپتیدها (نظیر Neurotensin، Bombesin، Substance P، Cholecystokinin، Serotonin، و Histamine) در تنظیم ترشح پرولاکتین در انسان هنوز روشن نشده است^{۹۳}. ممکن است قوس فدبک کوتاهی هم وجود داشته باشد. در این مورد شواهدی در دست است. از این قوس، پرولاکتین یا از راه تقویت تبدلات مربوط به

TIDA در هیوتالاموس یا مستقیم با مکانیسم اتوکراین، ترشح خود را کم می کند^{۹۳}

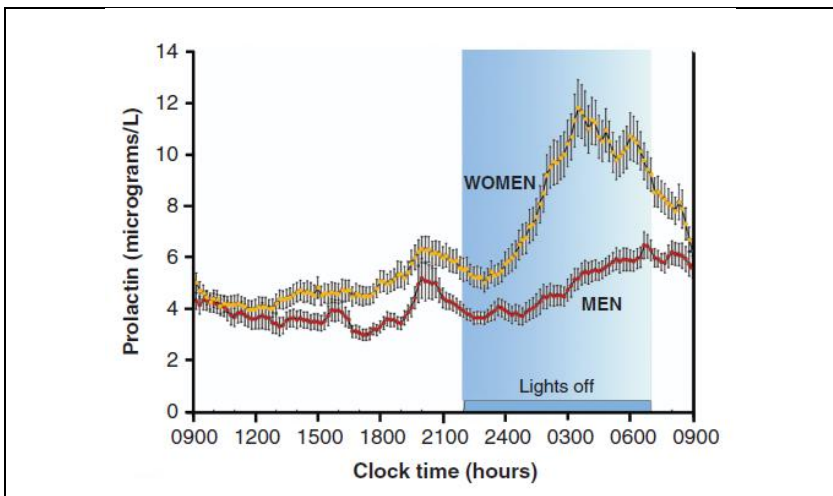
۹۵ -

ترشح پرولاکتین

میزان تولید پرولاکتین را ۲۰۰ الی ۵۳۶ میکروگرم به ازاء هر مترمربع سطح بدن در شبانه روز و میزان کلیرانس متابولیک آن را ۴۰ الی ۷۱ میلی لیتر به ازاء هر متر مربع سطح بدن در دقیقه محاسبه کرده اند^{۹۶}. پرولاکتین به سرعت از خون پاک می شود؛ نیمه عمر آن را در گردش خون، ۲۶ الی ۴۷ دقیقه محاسبه کرده اند. ترشح پرولاکتین ضربانی است، در شبانه روز ۴ الی ۱۴ ضربان ترشحی دارد^{۹۷، ۹۸}، بیشترین آن در خواب اتفاق می افتد و در ساعت ۱۰ الی ۱۲ صبح کمترین ضربان ها را دارد^{۹۹} (شکل ۸-۸ و شکل ۸-۹).



شکل ۸-۸ - ترشح ضربانی پرولاکتین در شب و روز. در پنج انسان سالم. منحنی یک فرد هم، واضح نشان داده شده است. هم تعداد ضربان، هم مقدار ترشح، شب بیشتر است.



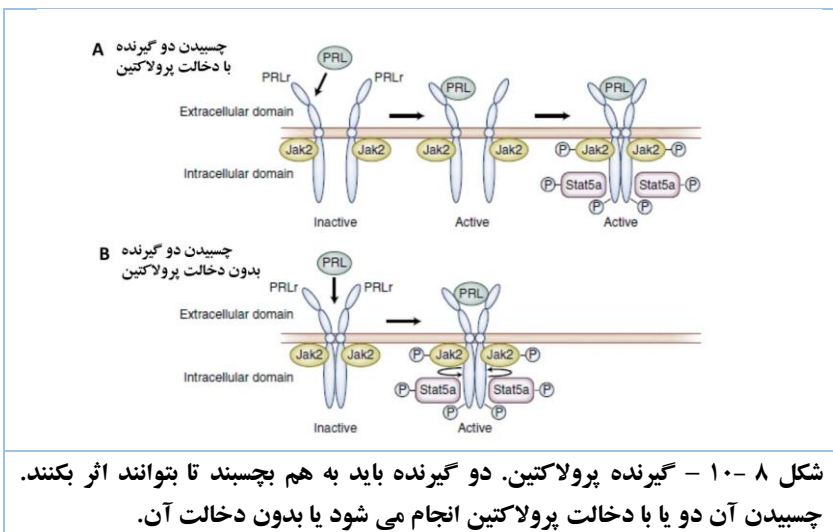
شکل ۸-۹ - سطح پرولاکتین سرم در ۳۳ مرد و ۴۱ زن سالم. هر ده دقیقه از افراد نمونه خون گرفته اند. از ساعت ۱۱ شب تا ۷ صبح اطاق را تاریک کرده اند.

Roelfsema F, et al. (2012). Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. PLoS One 7, e31305.

افزایش سطح پرولاکتین در شب، وابسته به خواب است؛ در خواب هم، ترشح پرولاکتین در سیکل خواب REM بیشتر از سیکل خواب غیر REM است.^{۹۱} با گذشت زمان، هم در مردان، هم در زنان، سطح پرولاکتین سرم کم می شود. در مردان مسن در مقایسه با مردان جوان، در هر ضربان، پرولاکتین کمتری تولید می شود.^{۹۱} در زنان پس از یائسگی در مقایسه با زنان پیش از یائسگی، میانگین سطح پرولاکتین سرم و دفعات ضربان ترشح پرولاکتین کمتر است؛ این نشان می دهد که استروژن بر هردو پارامتر مذکور اثر تحریکی دارد.^{۹۲}

اثر پرولاکتین

ژن گیرنده پرولاکتین روی کروموزوم 5p13 قرار دارد؛ عضوی از خانواده بزرگ گیرنده سیتوکین است. دارای سه بخش است: یک بخش بیرون یاخته ای، یک بخش هیدروفیلیک داخل غشائی، و یک ناحیه داخل سیتوپلاسمی که عین گیرنده هورمون رشد است (شکل ۸-۱۰).^{۱۰۳}



برای کار طبیعی، دو گیرنده پرولاکتین به هم می چسبند؛ این جفت شدن، هم ارتباطی با چسبانه دارد، هم مستقل از چسبانه روی می دهد. تنها یک مولکول پرولاکتین به هر دو جزء این جفت می چسبند. پس از آن این اتفاقات روی می دهد: Janus kinase/signal transducer (JAK-) ها و مولکول های فعال کننده رونویسی

STAT) ، فسفوریله می شوند. دو جایگاه چسبیدن به چسبان، اهمیت حیاتی دارند. با کمک آن هاست که سه گانه "یک چسبانه به اضافه دو گیرنده"، تشکیل و امکان صدور فرمان های بعدی فراهم می شود^{۱۰۴-۱۰۶}. گیرنده پرولاکتین باعث فسفوریلاسیون تیروزین پروتئین می شود، و JAK2 و STAT1، STAT3، STAT5A و STAT5B را به فعالیت وامی دارد^{۱۰۷، ۱۰۸}. فسفوریلاسیون STAT5A اهمیت ویژه ای برای تکوین غده پستان و تولید شیر دارد^{۱۰۹}. گیرنده پرولاکتین علاوه بر بافت پستان، در سرتاسر بدن پراکنده است و در بافت های زیر هم وجود دارد: هیپوفیز، کبد، قشر آدرنال، کلیه، پروستات، تخمدان، بیضه، روده، اپی درم، جزایر پانکراس، ریه، میوکاردا، مغز، و لنفوسیت ها.

تولید شیر توسط زنجیره ای از رویدادهای پی در پی داخل یاخته ای تنظیم می شود. موش های هوموزیگوسی که گیرنده پرولاکتین شان را از فعالیت انداخته اند، نابارورند^{۱۰۴}. گروهی از بیماران مبتلاء به "فیبروآدنوم متعدد پستان"، دارای جهشی در گیرنده پرولاکتین هستند که باعث افزایش فعالیت این گیرنده می شود^{۱۱۰}. برای استفاده در مواردی که پاسخدهی به پرولاکتین خراب شده است، یعنی موارد مثل پرولاکتینوم مقاوم، تومورهای پستان و تومورهای پروستات، آنتاگونیست گیرنده پرولاکتین ساخته اند^{۱۰۶، ۱۱۱}.

برای بقاء نژاد انسان، پرولاکتین ماده ای ضروری است. مسئولیت تولید شیر به عهده آن است. کارهای بیولوژیک دیگری هم برای آن قائلند از جمله در تولید مثل، متابولیسم بدن، و دستگاه ایمنی^{۶۹، ۹۳}. در جانوران پست تر نقش پرولاکتین و گیرنده آن کاملاً عیان است^{۱۱۲}، لیکن در انسان نتوانسته اند تاثیر پرولاکتین بر رفتار مادرانه را روشن بکنند.

تکوین و رشد و نمو پستان

برای رشد و نمو پستان در دوران بلوغ، پرولاکتین لازم نیست؛ در این دوره آن چه که لازم است، هورمون رشد است که از طریق "فاکتور رشد انسولین مانند ۱" (IGF1) کارش را انجام می دهد^{۱۱۳-۱۱۵}. در جواندگان غده پستان در بدو تولد بالشتکی از چربی است حاوی ناحیه کوچکی از مجاری نارس، که تحت تاثیر

استروژن، هورمون رشد، و IGF1 به بافت غددی پستان دوران بلوغ تبدیل می شود. در دوران بلوغ، این اوج گیری استروژن خون است که روند تکوین پستان نارس به پستان رسیده را آغاز می کند. جوانه انتهائی در نوک پستان پیدا، سپس شاخه شاخه می شود و به درون آن بالشتک چربی رسوخ می کند و شبکه ای از مجاری درست می کند و تمام آن بالشتک چربی پستان را فرا می گیرد^{۱۱۶، ۱۱۷}. هورمون رشد با تاثیر بر بخش استرومای پستان، IGF1 می سازد، آن هم به نوبه خود، همگام و همراه با استروژن، تشکیل جوانه های انتهائی و مجاری پستان را تحریک می کند^{۱۱۵، ۱۱۸}. برای تکوین پستان در جنین، حضور پروتئین وابسته به هورمون پاراتیروئید (PTHrP) لازم است^{۱۱۹}، و برای تکوین پستان در دوران بلوغ، حضور فاکتور رشد اپی درمال ضروری است^{۱۲۰}. پروژسترون، احتمالاً با همراهی هورمون رشد و پرولاکتین، در مسیر لوله ها، لوبول ها را می چیند؛ همین آراستن لوله ها با لوبول ها، پیش درآمد غده پستانی کامل و رسیده است^{۱۲۱}. در انسان تکوین پستان دوره بلوغ در دخترها، بین ۸ الی ۱۳ سالگی شروع می شود؛ پس از آن که خوب کامل شد، دیگر تا زمان آبستنی خفته باقی می ماند؛ البته در هر سیکل قاعدگی دستخوش تغییراتی دوره ای می شود. در انسان در جریان آبستنی، بخش آلوئولی پستان تکثیر پیدا و شروع به تولید پروتئین های شیر و کلستروم می کند. در هفته ۳ تا ۴ آبستنی، نوک مجاری انتهائی برجسته می شوند، به شکل ساختمان های لوبولر - آلوئولر در می آیند و در آخر سه ماهه اول، آلوئول های واقعی ساخته شده اند. بخش های غددی پستان باز هم به تکثیر خود ادامه می دهد و در مجرای آلوئولی، محصولات ترشچی پیدا می شوند. در دوران سه ماهه سوم، ذرات چربی را می توان در یاخته های آلوئولی دید، و غده شیری از کلستروم انباشته می شود^{۱۲۲}. همراهی استرون، پرولاکتین، پروژسترون، و احتمالاً IGF1 و هورمون های جفتی، عهده دار اصلی این مرحله از تکوین پستانند^{۱۲۳}. در موش هائی که با هدف گیری، ژن پرولاکتین را خراب کرده باشند، تشکیل ساختمان های آلوئولی به خوبی انجام نمی گیرد^{۸۴}. زن هائی هم که فقط کمبود پرولاکتین دارند، قادر به تولید شیر نیستند^{۱۲۴}. موش هائی هم که فاقد گیرنده پروژسترون هستند، قادر به ساختن تشکیلات لوبولر - آلوئولر نیستند^{۱۲۵}. جالب آن که در دوران حاملگی، تنها از پستان تعداد خیلی از زن ها شیر می آید؛

این وضع با احتمال زیاد ناشی از اثر مهارى استرادیول^{۱۲۶} و پروژسترون^{۱۲۷} بر توان شیر سازی پرولاکتین است.

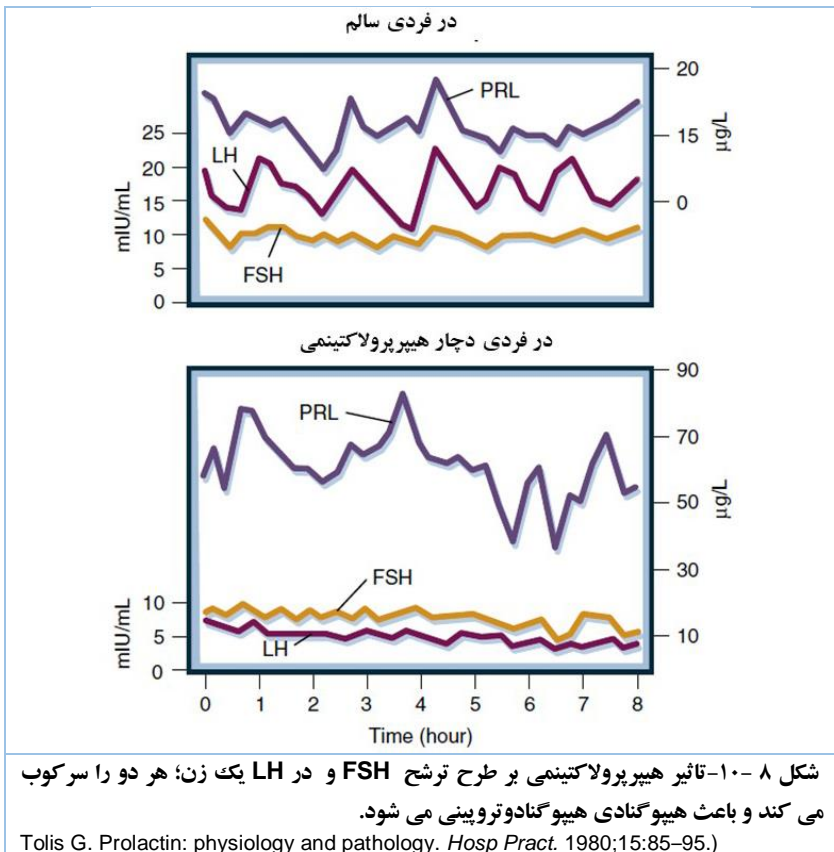
شیرسازی و شیردهی

شیرسازی فعال تا اندازه ای ناشی از کاهش سطح استروژن و پروژسترون، و افزایش سطح پرولاکتین است؛ این هر دو مورد در اثر زایمان اتفاق می افتد. پس از زایمان، مکیدن هم شیرسازی را زیاد می کند و به دو دلیل برای ادامه شیرسازی لازم است؛ اول آن که مکیدن، تولید هورمون های هیپوفیزی را زیاد می کند، دوم آن که شیر موجود در پستان را خالی می کند^{۱۲۸}. ماندن شیر در پستان، مانع شیرسازی می شود، به همین دلیل است که برای آن که شیر خشک نشود، باید روزی چندبار به کودک شیر داد. اگر مکیدنی در کار نباشد، غلظت پرولاکتین که در سرتاسر دوران آبستنی رو به افزایش بوده است، در عرض یک هفته به مقدار عادى پیش از آبستنى بر مى گردد^{۱۲۹}. البته وجود پرولاکتین برای شیرسازی ضرورى است، ولی ارتباط محکمی بین مقدار شیر مادر و سطح پرولاکتین خون وی وجود ندارد^{۱۳۰}. مکیدن، هیپوفیز خلفی را وادار به آزاد کردن اُکسی توسین می کند. برخلاف پرولاکتین، مقدار اکسی توسینی که با مکیدن آزاد می شود، تا ششماه پس از زایمان هم کاهش پیدا نمی کند، البته به شرطی که مادر به شیردادن به کودک خود ادامه بدهد. اُکسی توسین یاخته های میوایی تلیالرا منقبض می کند و باعث فوران شیر به بیرون می شود^{۱۳۱}. اکسی توسین تاثیر مهمی بر تکثیر آلونول های پستان دارد.

تاثیر بر تولید مثل

شیردهی باعث آمنوره و ناباروری ثانویه می شود. این شکل طبیعی پیش گیری از آبستنی، به دفعات و مدت شیردادن به کودک ارتباط دارد. زنان قبیله بدوی Kung که زندگی شان بر اساس شکار و جمع آوری غذا می گذرد، به کودکان خود تقریباً چهار بار در ساعت شیر می دهند و اگر شب هم کودک شیر بخواهد پستان به دهانش می گذارند؛ این زنان در تمام سال های باروری شان به طور میانگین ۴/۷ کودک می آورند^{۱۳۲}. بر عکس آن ها زنان Hutterite های آمریکای شمالی، طی سال های باروری، به طور میانگین ۱۰/۶ کودک می آورند؛ می گویند دلیل آن اینست که

برای شیردادن برنامه انعطاف ناپذیری دارند، از غذای کمکی استفاده می کنند، و در یک سالگی کودک را از شیر می گیرند. علت آمنوره و ناباروری به تاثیرات مهاری پرولاکتین روی هیپوتالاموس ربط دارد؛ ترشح هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس و گنادوتروپین ها از هیپوفیز مهاری می شود، هم دامنه و هم دفعات ضربان ترشحی LH کم می شود (شکل ۸-۱۱)۱۳۳.



شکل ۸-۱۰- تاثیر هیپرپرولاکتینمی بر طرح ترشح FSH و در LH یک زن؛ هر دو را سرکوب می کند و باعث هیپوگنادی هیپوگنادوتروپینی می شود. Tolis G. Prolactin: physiology and pathology. *Hosp Pract.* 1980;15:85-95.)

در موش های دچار هیپرپرولاکتینمی، kisspeptin (در اندازه گیری با روش رادیوایمنی) هیپوتالاموس کم می شود، و دادن kisspeptin، سیکل های فحلگی، تخمک گذاری، و سطح LH و FSH به حال عادی بر می گرداند. علاوه بر آن نرون های kisspeptin دارای گیرنده پرولاکتینند^{۱۳۴}. با توجه به این داده ها، معلوم می شود حلقه گم شده بین هیپرپرولاکتینمی و هیپوگنادی هیپوگنادوتروپینی، حذف تخمک گذاری، و ناباروری وابسته به آن، همین kisspeptin است^{۱۳۵، ۱۳۶}. در عمل هم معلوم شده دادن kisspeptin به زنان مبتلاء به آمنوره هیپوتالاموسی ناشی

از هیپرپرولاکتینمی، ترشح گنادوتروپین را به راه می اندازد^{۱۳۶}. در دوران شیردهی فاکتورهای متابولیک دیگر، ناشی از منفی شدن تعادل انرژی منفی، احتمالاً به در هم ریختگی ترشح ضربانی GnRH و LH کمک می کنند.

اثرهای دیگر پرولاکتین

بررسی اولیه نشان می داد که پرولاکتین فعالیت ایمنی را تنظیم می کند، ولی بعضی از بررسی های نشان داد که برای فعالیت ایمنی پرولاکتین اهمیتی ندارد^{۱۳۷}. در موش های ترانس ژنیک فاقد گیرنده پرولاکتین (-/PRLR) یا خود پرولاکتین (-/PRL)، ایمنی ذاتی تغییری نمی کند^{۸۴، ۱۳۸}. نشان داده اند که در جوندگان، پرولاکتین بر رفتار مادرانه اثر دارد، ولی در انسان هنوز این نقش را نیافته اند. نقش های دیگری که برای پرولاکتین قائلند، عبارتند از تاثیر بر نوروزنز، متابولیسم و هوموستاز گلوکز، تنظیم اشتها، و هوموستاز استخوان و کلسیم^{۶۹، ۹۳}.

اندازه گیری پرولاکتین

اندازه گیری مدرن پرولاکتین یا با روش های Immunoradiometric است یا با روش های Chemiluminescent انجام می شود؛ این هر دو روش با ویژگی بسیار، پرولاکتین را از هورمون رشد تمیز می دهند. غلظت پرولاکتین سرم را یا بر مبنای جرم (g/L یا ng/mL)، یا بر مبنای مولار (nmol/L یا pmol/L)، یا واحد بین المللی (mIU/L) گزارش می کنند. معمولاً نمونه ها را برای آزمایش فقط یکبار رقیق می کنند. در این صورت اگر غلظت پرولاکتین سرم خیلی زیاد باشد؛ آنتی بادی های موجود در کیت را اشباع می کند، مانع کشف غلظت های خیلی بالای پرولاکتین می شود، و به غلظ ارقام پائینی گزارش می شود^{۱۳۹}. مشکل دیگر "اثر هوک" است که باعث می شود ماکروآدنوم پرولاکتین ساز را به اشتباه آدنوم بدون هورمون سازی تشخیص بگذارند. در هر بیمار مبتلاء به ماکروآدنوم که نمای بالینی واضح هیپرپرولاکتینمی را دارد، برای آزمایش، نمونه سرم بیمار را باید لاقلاً صدبار رقیق کرد.

برعکس آن هم پیش می آید. وجود ماکروپرولاکتین ممکن است آزمایش را خراب کند، به غلط سطح پرولاکتین سرم را بسیار زیاد نشان دهد، و باعث اشتباه در تشخیص هیپرپرولاکتینمی شود. ماکروپرولاکتین فاقد اثر بیولوژیک است و پرولاکتینی است که IgG به آن چسبیده است. در موارد مشکوک از آزمایشگاه بخواهید با افزودن پلی اتیلن گلیکول (PEG) به سرم بیمار، این ماکروپرولاکتین را رسوب بدهد و پس از سانتریوفوز، در مایع باقیمانده، پرولاکتین را اندازه بگیرد^{۱۴}.

کمبود پرولاکتین

علت ها

کمبود مادرزادی پرولاکتین در اثر بروز جهش هائی در فاکتورهای رونویسی پیدا می شود؛ این فاکتورها در تکوین یاخته های رده لاکتوتروپ دخالت دارند؛ فاکتورهائی نظیر POU1F1، PROP1، LHX3، LHX4 و HESX1 (جدول ۸ - ۱). در این موارد، بیمار علاوه بر کمبود پرولاکتین، دچار کمبود سایر هورمون های هیپوفیزی هم هست و بر حسب آن که کدام ژن دخالت داشته باشد، تنوع زیادی در کمبود این یا آن هورمون دیده می شود^{۱۵}. در دسته ای از مبتلایان به سندرم کمبود IGSF1، همراه هیپوتیروئیدی مرکزی، کمبود پرولاکتین هم گزارش کرده اند^{۱۶}.

جدول ۸-۱ - علت های کم کاری ارثی هیپوفیز نقص هائی در فاکتورهای Transcription	
HESX1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
SOX2/3	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
LHX3/4	GH, PRL, TSH, LH, FSH
PITX2	GH
PROP1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
POU1F1	PRL, GH, TSH
IGSF1	PRL, GH, TSH
TBX19	ACTH
NR5A1	LH, FSH
NR0B1	LH, FSH

نمای بالینی

تنها نمای بالینی شناخته شده کمبود پرولاکتین، ناتوانی در شیرسازی پس از زایمان است. کمبود منفرد پرولاکتین نادر است، لیکن نوع خودایمنی آن را گزارش کرده اند؛ در این حالت، یاخته های پرولاکتین ساز هیپوفیز اختصاصاً مورد هدف اتوآنتی بادی ها قرار می گیرند^{۱۶۸}. اکثر کسانی که کمبود اکتسابی پرولاکتین دارند، علاوه بر علائم آسیب غده هیپوفیز، دچار کمبود سایر هورمون های هیپوفیزی هم هستند^{۱۶۹}. انفارکتوس غده هیپوفیز در پی خونریزی پس از زایمان، معروف به سندرم Sheehan یکی از علل قدیمی کم کاری هیپوفیز است^{۱۷۰}. در کشورهای توسعه یافته، عمدتاً به خاطر بهبود مراقبت های مامائی، امروز کمتر زنی با خونریزی زایمانی دچار سندرم شیهان می شود. پرولاکتین به صورت دارو در دسترس نیست تا به این زنان داده شود. در مطالعات، پرولاکتین نوترکیبی را به زنانی که کمبود پرولاکتین یا کمبود شیر داشتند، داده اند و با این کار، حجم شیرشان زیاد شد^{۱۷۱}.

زیادی پرولاکتین

علت ها

علت زیادی پرولاکتین ممکن است فیزیولوژیک، مرضی یا داروئی باشد^{۱۴۱}.
^{۱۴۲} (جدول ۸-۳).

علت های فیزیولوژیک

آبستنی. در دوران آبستنی اندازه غده هیپوفیز طبیعی ممکن است دو برابر شود و گاهی حجم آن حتی بیشتر می شود^{۱۶۵}. علت آن افزایش شدید تعداد یاخته های پرولاکتین ساز است. در دوران آبستنی غلظت پرولاکتین سرم ده برابر طبیعی می شود^{۱۲۹}، غلظت پرولاکتین در مایع آمنیوتیک ۱۰۰ برابر غلظت آن در خون مادر یا جنین است^{۱۲۹}.

مکیدن. مادری که به کودک خود شیر می دهد، مکیدن غلظت پرولاکتین خون را تقریباً ۸/۵ برابر می کند^{۱۴۳، ۱۴۴}. با ادمه شیردهی، غلظت پرولاکتین کم می

شود، ولی باز هم با هر دوره مکیدن، سطح پرولاکتین دوره ای بالا می رود. میانگین غلظت پرولاکتین در مرحله پس از زایمان، در هفته ۲ الی ۴، ۱۶۲، در هفته ۵ الی ۱۴، ۱۳۰ و در هفته ۱۵ الی ۲۴، ۷۷ میکروگرم در لیتر بود^{۱۴۵}. معلوم نیست چرا در دوران پس از زایمان، علی رغم کاهش تدریجی غلظت پرولاکتین، تولید شیر همچنان برقرار می ماند.

هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک. هرگاه سطح پرولاکتین خون فردی زیاد باشد و علت آن را نیابند، می گویند دچار هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک است. این بیماران نسبت به درمان با آگونیست های دوپامین، نسبتاً مقاومند. میانگین سطح پرولاکتین سرم این بیماران معمولاً کمتر از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر است^{۱۴۶}.

ماکروپرولاکتینمی. پرولاکتین پلی پپتیدی است تک زنجیره ای با وزن مولکولی ۲۳ kD؛ ولی در خون بعضی از بیماران، پرولاکتین هائی با وزن مولکولی بسیار زیاد یافت می شود. گاهی در این یا آن بیمار ۸۵٪ کل پرولاکتین موجود در خون، از این نوع است. در حالت معمول ارجحیت با همان پرولاکتین ۲۳ kD است. این مولکول بزرگ پرولاکتین موجود در خون را ماکروپرولاکتین می نامند، که عبارتست از همان پرولاکتین معمولی که ایمنوگلوبولین به آن چسبیده است، و به همین خاطر از اثر بیولوژیکش به شدت کاسته شده است. برخلاف انتظار افرادی که دارای ماکروپرولاکتینمی هستند، تقریباً هیچ یک از تظاهرات بالینی هیپرپرولاکتینمی معمولی را ندارند^{۱۴۷، ۱۴۸}. اگر به ماکروپرولاکتینمی شک کردید از آزمایشگاه بخواهید با اضافه کردن پلی اتیلین گلیکول، آن را رسوب بدهند. در یک مطالعه در سال ۲۰۰۵، معلوم شد در ۲۰۸۹ نمونه خون از بیماران دچار هیپرپرولاکتینمی، ۲۲٪ موارد دارای ماکروپرولاکتین بود^{۱۴۸}.

علت های مرضی

بیماری هائی مانند پرولاکتینوم، تومورهای هیپوفیز یا تومورهای داخل زین ترکی، باعث هیپرپرولاکتینمی مرضی می شوند؛ این تومورها یا با فشردن ساقه هیپوفیزی، یا قطع کردن ارتباط عروقی هیپوفیز و هیپوتالاموس، مانع رسیدن و تاثیر دوپامین می شوند. در یک سری بزرگ بیماران دارای تائیدیه آسیب شناسی، هیچ موردی از خرابی ساقه هیپوفیزی دیده نشد که سطح پرولاکتین سرمش از حدود ۱۰۰

میکروگرم در لیتر بیشتر باشد^{۱۴۹}. ولی افزایش سطح پرولاکتین سرم هر چقدر هم اندک باشد، باز احتمال وجود پرولاکتینوم هست.

تحریک پستان بر سطح پرولاکتین سرم، تنها اندکی اثر دارد. در ۱۸ زن سالم، در دوران تحریک پستان با پمپ دوشیدن شیر، میانگین سطح پرولاکتین سرم را از ۱۰ به ۱۵ میکروگرم در لیتر رسید^{۱۴۳}. ضایعات جدار قفسه سینه، (مثلاً ناشی از زونا) نیز سطح پرولاکتین سرم را افزایش می دهد؛ در این حالات، راه های عصبی ایکه دوپامین را مهار می کنند، فعال می شوند. تا ۲۰٪ مبتلایان به کم کاری تیروئید، هیپرپرولاکتینمی دارند^{۱۵۰}. در این بیماران اگر زیادی پرولاکتین ناشی از کمبود هورمون تیروئید باشد، با درمان با لووتیروکسین، سطح پرولاکتین خون شان طبیعی می شود.

در مبتلایان به نارسائی مزمن کلیه و در آن هائی که دیالیز می شوند، پرولاکتین خون به مقدار متوسط (با میانگین ۲۸ میکروگرم در لیتر) افزایش می یابد. بخش مهم این افزایش مربوط به تجمع قطعات تقسیم شده پرولاکتین است و قسمتی از آن هم ناشی از کاهش میزان فیلتراسیون گلوبولینی است. اختلال جنسی در مردانی که دیالیز می شوند، شایع است و در آنان با دادن آگونیست های دوپامین که سطح پرولاکتین سرم شان را کم می کند، فعالیت جنسی بهتر می شود^{۱۵۲}، ولی در زنان قاعدگی را طبیعی نمی کند^{۱۵۳}. عوارض جانبی آگونیست های دوپامین در مبتلایان به نارسائی کلیوی، هم به خاطر جابجائی مایع، وهم به خاطر تداخل با داروهای متعددی که مصرف می کنند، شدیدتر است. سطح پرولاکتین در استرس ها زیاد می شود؛ این زیادی با شدت استرس ارتباط دارد، و با برطرف شدن استرس، عموماً به سطح طبیعی بر می گردد. مثلاً در ۱۹ زن که تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند، میانگین اوج سطح پرولاکتین سرم در مرحله درست پیش از بیهوشی، ۳۹، در حین بیهوشی، ۱۷۳ میکروگرم در لیتر بود و ۲۴ ساعت بعد از بیهوشی هم هنوز در حد ۴۷ میکروگرم در لیتر باقی مانده بود^{۱۵۴}. آسیب های ناشی از تروما به مغز هم باعث هیپرپرولاکتینمی می شود؛ و اغلب همراه با دیابت بی مزه یا ترشح نامتناسب زیاد هورمون آنتی دیورتیک یا کمبود سایر هورمون های هیپوفیزی است. در یک متآنالیز معلوم شد پس از پرتودرمانی جمجمه و هیپوتالاموس، ۳۴٪ بیماران دچار

هیپرپرولاکتینمی شدند؛ گفتند علت آن باید کاهش ترشح دوپامین از هیپوتالاموس باشد^{۱۵۴}. در سه خواهر مبتلا به الگومنوره متوجه شدند علت زیادی پرولاکتین سرم، وجود جهشی در گیرنده پرولاکتین است که آن را از کار می اندازد^{۱۵۵}. در آزمایش این ویترو متوجه شدند که این جهش پیوند چسبانه به گیرنده و اجرای فرامین آن را مختل می کند. وجود هیپرپرولاکتینمی در این سه خواهر حاکی از آن است که پرولاکتین با فداک منفی مرکزی، ترشح خود را مهار می کند؛ چیزی که قبلاً در مطالعه روی حیوانات به آن پی برده بودند^{۸۴، ۸۵}. هر سه خواهر از نظر آن ژن، هتروزیگوت بودند و وجود هیپرپرولاکتینمی دلیل آن است که حتی وجود یک گیرنده دارای جهش، می تواند پاسخدهی گیرنده را مختل کند. در واقع گیرنده جهش یافته، کار گیرنده سالم را که از آلل عادی منشاء گرفته است، در صدور فرامین خراب می کند. وقتی مقاومت نسبت به پرولاکتین وجود دارد، دور از انتظار است که بیمار مبتلاء به آن، دچار آمنوره و ناتوانی در تولید شیر شود؛ لذا لازم است در باره کار پرولاکتین و گیرنده آن در انسان بررسی های بیشتری انجام شود^{۸۶}.

علت های داروئی

داروهای متعددی باعث افزایش اندک تا متوسط پرولاکتین سرم می شوند. داروهای نورولپتیک به خاطر اثر ضد گیرنده دوپامینی که دارند، پرولاکتین سرم را افزایش می دهند، داروهای ضد پسیکوز آتیپیک هم، که هم اثر ضد گیرنده دوپامین دارند، هم اثر ضد گیرنده سروتونین، باعث افزایش سطح پرولاکتین خون می شوند. کلوzapین و آلانزاپین از این نظر ضعیفند، ولی ریسپریدون محرک قوی ترشح پرولاکتین است^{۱۵۶، ۱۵۷}.

درمان هیپرپرولاکتینمی ناشی از دارو، واجب نیست، مگر آن که باعث هیپوگنادی، استئوپوروز، یا گالاکتوره مزاحم شود^{۱۵۸}. نباید فکر کرد زیادی پرولاکتین در بیماری که داروی بالا برنده پرولاکتین می خورد، در همه وقت علت هیپرپرولاکتینمی اش همین دارو (ها) است. باید به احتمال وجود پرولاکتینوم، سایر ضایعات ناحیه زین ترکی^{۱۵۹}، کم کاری تیروئید، و نارسائی کلیوی هم که نیاز به درمان اختصاصی دارند، هم توجه کرد. در بیماری که تحت درمان با نورولپتیک ها هستند، اگر وضعیت بیمار اجازه می دهد باید گاه و بیگاه دارویش را قطع کرد تا

بتوان بررسی کرد که آیا پرولاکتین سرمش طبیعی می شود یا نه^{۱۵۸}. اگر امکان قطع دارو وجود نداشته باشد یا پس از قطع آن، پرولاکتین سرم طبیعی نشود، باید از هیپوفیز، MRI گرفت. اگر نورولپتیک ها سطح پرولاکتین را افزایش بدهد، می توان به جای آن، به بیمار آلنازپین داد، زیرا تاثیرش در بالابردن سطح پرولاکتین خیلی کم است. در موارد دشوار، و تردید در باره قطع دارو، تعویض دارو، یا کم کردن دوز دارو، طبق معمول باید میزان فایده و ضرر را در مد نظر داشت^{۱۶۰}. آیا می توان همزمان هم داروی آنتاگونیست دوپامین به بیمار داد، هم داروی آگونیست دوپامین؟ معمولاً این کار توصیه نمی شود، زیرا خطر بروز عوارضی مثل هیپوتانسیون وضعیتی، یا تشدید بیمای پسیکوز زمینه ای زیاد می شود، ولی برخی هم طرفدار تجویز همزمان هر دو دسته دارو هستند^{۱۶۱}.

نمای بالینی

علامت اصلی هیپرپرولاکتینمی مرضی، یکی گالاکتوره است و دیگری اختلال در دستگاه تولید مثل. زنان با گالاکتوره و انواع و اقسام اختلال قاعدگی، شامل ناباروری، الیگومنوره، و آمنوره مراجعه می کنند. علت مراجعه مردان، علائم هیپوگنادی است و آثار فشار تومور هیپوفیز، گاهی هم گالاکتوره.

گالاکتوره و آمنوره را Chiari و Frommel در قرن نوزدهم گزارش کردند^{۱۶۲}. سندرم کیاری - فرومل شامل گالاکتوره، آمنوره و آتروفی تخمدان و رحم بود که پس از زایمان در زنانی که به کودک خود شیر نمی دادند، تشخیص داده می شد؛ معمولاً خود بخود خوب می شد و سرانجام پس از طبیعی شدن سطح پرولاکتین خون، باروری بر می گشت؛ گاه حتی در این فاصله، زن قاعده هم نمی شد. گاهی معلوم می شد چنین زنانی که سه گانه آمنوره، هیپرپرولاکتینمی، و آمنوره پس از زایمان داشته اند، دارای آدنوم پرولاکتین ساز در هیپوفیزند. در سال های ۱۹۵۰، Argonz و Del Castillo^{۱۶۳}، و Forbes و همکاران^{۱۶۴}، گالاکتوره و آمنوره را به تومور هیپوفیز مربوط دانستند. در ۱۸ نفر از این گونه بیماران گزارش شد که تا ۱۱ سال پس از زایمان با میانگین غلظت پرولاکتین ۴۵ میکروگرم در لیتر، گالاکتوره و آمنوره ادامه داشته است^{۱۵۰}.

جدول ۸ - ۲- علت های هیپرپرولاکتینمی

<p>Physiologic</p> <ul style="list-style-type: none"> Pregnancy Sucking Stress Sleep Coitus Exercise <p>Pathologic</p> <p>Hypothalamic-Pituitary Stalk Damage</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumors Craniopharyngioma Suprasellar pituitary mass extension Meningioma Dysgerminoma Hypothalamic metastases Granulomas Infiltrations Rathke cyst Irradiation Trauma: pituitary stalk section, sellar surgery, head trauma <p>Pituitary</p> <ul style="list-style-type: none"> Prolactinoma Acromegaly Macroadenoma (compressive) Idiopathic Plurihormonal adenoma Lymphocytic hypophysitis Parasellar mass Macroprolactinemia <p>Systemic Disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> Chronic renal failure Polycystic ovary syndrome Cirrhosis Pseudocyesis Epileptic seizures Cranial irradiation Chest: neurogenic, chest wall trauma, surgery, herpes zoster <p>Genetic</p> <ul style="list-style-type: none"> Inactivating prolactin receptor mutation 	<p>Pharmacologic</p> <p>Neuropeptides</p> <ul style="list-style-type: none"> Thyrotropin-releasing hormone <p>Drug-Induced Hypersecretion</p> <p>Dopamine Receptor Blockers</p> <ul style="list-style-type: none"> Phenothiazines: chlorpromazine, perphenazine Butyrophenones: haloperidol Thioxanthenes Metoclopramide <p>Dopamine Synthesis Inhibitors</p> <ul style="list-style-type: none"> α-Methyldopa <p>Catecholamine Depleters</p> <ul style="list-style-type: none"> Reserpine <p>Cholinergic Agonists</p> <ul style="list-style-type: none"> Physostigmine <p>Antihypertensives</p> <ul style="list-style-type: none"> Labetalol Reserpine Verapamil <p>H2 Antihistamines</p> <ul style="list-style-type: none"> Cimetidine Ranitidine <p>Estrogens</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral contraceptives Oral contraceptive withdrawal <p>Anticonvulsants</p> <ul style="list-style-type: none"> Phenytoin <p>Neuroleptics</p> <ul style="list-style-type: none"> Chlorpromazine Risperidone Promazine Promethazine Trifluoperazine Fluphenazine Butaperazine Perphenazine Thiethylperazine Thioridazine Haloperidol Pimozide Thiothixene Molindone <p>Opiates and Opiate Antagonists</p> <ul style="list-style-type: none"> Heroin Methadone Apomorphine Morphine <p>Antidepressants</p> <p>Tricyclic antidepressants:</p> <ul style="list-style-type: none"> clomipramine, amitriptyline <p>Selective serotonin reuptake inhibitors: fluoxetine</p>
--	---

پس از زایمان یا شیر ندادن به کودک، ممکن است تا شش ماه دیگر هم به طور غیر معمول از نوک پستان، ماده شیرمانندی خارج شود. پس از آن خروج شیر از پستان غیر طبیعی است و باید علت های دیگر گالاکتوره را در مد نظر گرفت و

بررسی کرد. هم زنان و هم مردان دچار گالاکتوره می شوند. ممکن است یک طرفه یا دوطرفه باشد، ممکن است شدید باشد یا خفیف. رنگ و غلظت ترشحات هم گوناگون است. اگر ترشحات خونی یا دارای رگه های خون باشد، احتمال دارد ضایعه ای، نظیر پاپیلوم یا کارسینوم مجرای شیری، در پستان نهفته باشد. در این صورت ماموگرافی یا سونوگرافی لازم می شود. از ۴۸ بیمار دارای تومور هیپوفیز که دچار گالاکتوره بودند، در ۲۹ نفر سطح پرولاکتین سرم کمتر از ۲۰۰ میکروگرم در لیتر بود که فکر می کردند ناشی از فشار بر ساقه هیپوفیزی است؛ به عبارت دیگر تومور هیپوفیز آنان آدنوم پرولاکتین ساز نبود^{۱۵۰}. احتمال زیاد دارد اکثر زنانی که به اصطلاح گالاکتوره - آمنوره ایدیوپاتیک دارند، در واقع دارای میکروپرولاکتینوم هستند. پنجاه درصد مبتلایان به آکرومگالی، حتی اگر پرولاکتین خونشان زیاد نباشد، گالاکتوره هم دارند؛ خود هورمون رشد انسان، لاکتوژنی قوی است، و اگر غلظتش در خون زیاد بشود، باعث گالاکتوره می شود^{۱۶۵}. گالاکتوره بدون پرولاکتین بالا و بدون اختلال قاعدگی، شایع ترین شکل مراجعه بیمار است. در دوسوم این بیماران، پس از زایمان هم گالاکتوره ادامه پیدا می کند، ولی قاعدگی برقرار می شود؛ با احتمال زیاد، این بیماری مرض خاصی ندارند. با آن که سطح پرولاکتین طبیعی است، پستان همچنان شیر می سازد، و تجویز آگونیست دوپامین به آنان، گالاکتوره را خوب می کند. پس از اعمال جراحی روی قفسه سینه، از جمله ماموپلاستی، گالاکتوره موقتی پیدا می شود؛ علت آن تحریک اعصاب بین دنده ای است^{۱۶۶}.

درمان مناسب گالاکتوره به بیماری زمینه ساز آن ربط دارد؛ با درمان مناسب آن بیماری زمینه ای، گالاکتوره هم برطرف می شود. علت گالاکتوره همراه با هیپرپرولاکتینمی، هرچه باشد، با پائین آوردن سطح پرولاکتین خون، گالاکتوره خوب می شود.

48. Alatzoglou KS, Kelberman D, Dattani MT. The role of SOX proteins in normal pituitary development. *J Endocrinol.* 2009;200:245–258.
57. Wilhelmi AE. Fractionation of human pituitary glands. *Can J Biochem Physiol.* 1961;39:1659–1668.
58. Suganuma N, Seo H, Yamamoto N, et al. Ontogenesis of pituitary prolactin in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:156–161.
59. Kleinberg D, Frantz A. *A Sensitive in Vitro Assay for Prolactin.* Program of the 51st Meeting of the Endocrine Society; 1969. Abstract 32.
60. Frantz AG, Kleinberg DL. Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science.* 1970;170:745–747.
61. Hwang P, Guyda H, Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68:1902–1906.
62. Friesen HG. The discovery of human prolactin: a very personal account. *Clin Invest Med.* 1995;18:66–72.
63. Burrows HL, Birkmeier TS, Seasholtz AF, Camper SA. Targeted ablation of cells in the pituitary primordia of transgenic mice. *Mol Endocrinol.* 1996;10:1467–1477.
64. Boockfor FR, Hoeffler JP, Frawley LS. Estradiol induces a shift in cultured cells that release prolactin or growth hormone. *Am J Physiol.* 1986;250:E103–E105.
65. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:461–474.
66. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, et al. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science.* 1981;212:815–816.
67. Cooke NE, Coit D, Weiner RI, et al. Structure of cloned DNA complementary to rat prolactin messenger RNA. *J Biol Chem.* 1980;255:6502–6510.
68. Lamberts SW, Macleod RM. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. *Physiol Rev.* 1990;70:279–318.
69. Marano R, Ben-Jonathan N. Minireview: Extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol Endocrinol.* 2014;28:622–633.
- 69a. Vaishya R, Gupta R, Arora S. Macroprolactin: a frequent cause of misdiagnosed hyperprolactinemia in clinical practice. *J Reprod Infertil.* 2010;11(3):161–167.
70. Farkouh NH, Packer MG, Frantz AG. Large molecular size prolactin with reduced receptor activity in human serum: high proportion in basal state and reduction after thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48:1026–1032.

71. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev.* 1995;16:354–369.
72. Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:928–935.
73. Lewis UJ, Singh RN, Sinha YN, Vanderlaan WP. Glycosylated human prolactin. *Endocrinology.* 1985;116:359–363.
74. Mitra I. A novel “cleaved prolactin” in the rat pituitary: part I. Biosynthesis, characterization and regulatory control. *Biochem Biophys Res Commun.* 1980;95:1750–1759.
75. Lee H, Struman I, Clapp C, et al. Inhibition of urokinase activity by the antiangiogenic factor 16K prolactin: activation of plasminogen activator inhibitor 1 expression. *Endocrinology.* 1998;139:3696–3703.
76. Ferrara N, Clapp C, Weiner R. The 16K fragment of prolactin specifically inhibits basal or fibroblast growth factor stimulated growth of capillary endothelial cells. *Endocrinology.* 1991;129:896–900.
77. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell.* 2007;128:589–600.
78. Nakajima R, Nakamura E, Harigaya T. Vasoinhibin, an N-terminal prolactin fragment, directly inhibits cardiac angiogenesis in three-dimensional heart culture. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:4.
79. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2013;123:2143–2154.
80. Ho KK. The year in pituitary 2014. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4449–4454.
81. Yang Y, Rodriguez JE, Kitsis RN. A microRNA links prolactin to peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2013;123:1925–1927.
82. Liu JW, Ben-Jonathan N. Prolactin-releasing activity of neurohypophysial hormones: structure-function relationship. *Endocrinology.* 1994;134:114–118.
83. Horseman N. Prolactin. In: DeGroot L, Jameson J, eds. *Endocrinology.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001:209–220.
84. Horseman ND, Zhao W, Montecino-Rodriguez E, et al. Defective mammapoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *EMBO J.* 1997;16:6926–6935.
85. Steger RW, Chandrashekar V, Zhao W, et al. Neuroendocrine and reproductive functions in male mice with targeted disruption of the prolactin gene. *Endocrinology.* 1998;139:3691–3695.
86. Kanyicska B, Lerant A, Freeman ME. Endothelin is an autocrine regulator of prolactin secretion. *Endocrinology.* 1998;139:5164–5173.
87. Sarkar DK, Kim KH, Minami S. Transforming growth factor-beta 1 messenger RNA and protein expression in the pituitary gland: its action on prolactin secretion and lactotropic growth. *Mol Endocrinol.* 1992;6:1825–1833.
88. Shah GV, Pedchenko V, Stanley S, et al. Calcitonin is a physiological inhibitor of prolactin secretion in ovariectomized female rats. *Endocrinology.* 1996;137:1814–1822.
- 88a. Ben Jonathan N. Regulation of prolactin secretion. In: Imura H ed. *The Pituitary Gland.* 2nd ed. New York: Raven Press; 1994:261–283.
- 88b. Hinuma S, Habata Y, Fujii R, et al. A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature.* 1998;393(6682):272–276.
- 88c. Reichlin S. TRH: historical aspects. *Ann NY Acad Sci.* 1989;553:1–6.

89. Rubinek T, Hadani M, Barkai G, et al. Prolactin (PRL)-releasing peptide stimulates PRL secretion from human fetal pituitary cultures and growth hormone release from cultured pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2826–2830.
90. Cooke N. Prolactin: normal synthesis, regulation, and actions. In: DeGroot L, Besser G, Cahill G, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1989:384–407.
91. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, et al. Prolactin—not only lactotrophin. A “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharmacol.* 2012;63:435–443.
92. Katznelson L, Riskind PN, Saxe VC, Klibanski A. Prolactin pulsatile characteristics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:761–764.
93. Grattan D. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol.* 2015;226:T101–T122.
94. Bernard V, Lamothe S, Beau I, et al. Autocrine actions of prolactin contribute to the regulation of lactotroph function in vivo. *FASEB J.* 2018;32(9):4791–4797.
95. Lyons D, Hellysaz A, Broberger C. Prolactin regulates tuberoinfundibular dopamine neuron discharge pattern: novel feedback control mechanisms in the lactotrophic axis. *J Neurosci.* 2012;32:8074–8083.
96. Cooper DS, Ridgway EC, Kliman B, et al. Metabolic clearance and production rates of prolactin in man. *J Clin Invest.* 1979;64:1669–1680.
97. Veldhuis JD, Johnson ML. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:116–123.
98. Greenspan SL, Klibanski A, Rowe JW, Elahi D. Age alters pulsatile prolactin release: influence of dopaminergic inhibition. *Am J Physiol.* 1990;258:E799–E804.
99. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, Kapen S. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science.* 1972;177:1205–1207.
100. Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF. Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-nonREM cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:646–651.
101. Iranmanesh A, Mulligan T, Veldhuis JD. Mechanisms subserving the physiological nocturnal relative 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 Center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1083–1090.
102. Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:6934–6938.

103. Hu ZZ, Zhuang L, Meng J, et al. The human prolactin receptor gene structure and alternative promoter utilization: the generic promoter hPIII and a novel human promoter hP(N). *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1153–1156.
104. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 1998;19:225–268.
105. de Vos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA. Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science.* 1992;255:306–312.
106. Clevenger CV, Gadd SL, Zheng J. New mechanisms for PRLr action in breast cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20:223–229.
107. Gao J, Hughes JP, Auperin B, et al. Interactions among Janus kinases and the prolactin (PRL) receptor in the regulation of a PRL response element. *Mol Endocrinol.* 1996;10:847–856.
108. Hynes NE, Cella N, Wartmann M. Prolactin mediated intracellular signaling in mammary epithelial cells. *J Mammary Gland Biol Neopl.* 1997;2:19–27.
109. Henninghausen L, Robinson G. Interpretation of cytokine signaling through the transcription factors STAT5A and STAT5B. *Genes Dev.* 2008;22:711–721.
110. Bogorad RL, Courtillot C, Mestayer C, et al. Identification of a gain-of-function mutation of the prolactin receptor in women with benign breast tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:14533–14538.
111. Jomain JB, Tallet E, Broutin I, et al. Structural and thermodynamic bases for the design of pure prolactin receptor antagonists: X-ray structure of Del1-9-G129R-hPRL. *J Biol Chem.* 2007;282:33118–33131.
112. Lucas BK, Ormandy CJ, Binart N, et al. Null mutation of the prolactin receptor gene produces a defect in maternal behavior. *Endocrinology.* 1998;139:4102–4107.
113. Kleinberg DL, Ruan W, Catanese V, et al. Non-lactogenic effects of growth hormone on growth and insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid of rat mammary gland. *Endocrinology.* 1990;126:3274–3276.
114. Feldman M, Ruan W, Cunningham BC, et al. Evidence that the growth hormone receptor mediates differentiation and development of the mammary gland. *Endocrinology.* 1993;133:1602–1608.
115. Ruan W, Catanese V, Wiczorek R, et al. Estradiol enhances the stimulatory effect of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on mammary development and growth hormone-induced IGF-I messenger ribonucleic acid. *Endocrinology.* 1995;136:1296–1302.
116. Cunha GR. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal and abnormal development of the mammary gland and prostate. *Cancer.* 1994;74:1030–1044.
117. Ruan W, Monaco ME, Kleinberg DL. Progesterone stimulates mammary gland ductal morphogenesis by synergizing with and enhancing insulin-like growth factor-I action. *Endocrinology.* 2005;146:1170–1178.

118. Walden P, Ruan W, Feldman M, Kleinberg D. *Evidence that Growth Hormone Acts on Stromal Tissue to Stimulate Pubertal Mammary Gland Development*. Program 79th Annual Meeting of the Endocrine Society; 1997. Abstract P1-120.
119. Wysolmerski JJ, Stewart AF. The physiology of parathyroid hormone-related protein: an emerging role as a developmental factor. *Annu Rev Physiol*. 1998;60:431–460.
120. Wiesen JF, Young P, Werb Z, Cunha GR. Signaling through the stromal epidermal growth factor receptor is necessary for mammary ductal development. *Development*. 1999;126:335–344.
121. Anderson TJ, Battersby S, King RJ, et al. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol*. 1989;20:1139–1144.
122. Vorherr H. Hormonal and biochemical changes of pituitary and breast during pregnancy. *Semin Perinatol*. 1979;3:193–198.
123. Richert MM, Wood TL. The insulin-like growth factors (IGF) and IGF type I receptor during postnatal growth of the murine mammary gland: sites of messenger ribonucleic acid expression and potential functions. *Endocrinology*. 1999;140:454–461.
124. Falk RJ. Isolated prolactin deficiency: a case report. *Fertil Steril*. 1992;58:1060–1062.
125. Humphreys RC, Lydon J, O'Malley BW, Rosen JM. Mammary gland development is mediated by both stromal and epithelial progesterone receptors. *Mol Endocrinol*. 1997;11:801–811.
126. Kleinberg DL, Boyd AE, Wardlaw S, et al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone. *N Engl J Med*. 1983;309:704–709.
127. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev*. 1997;18:502–519.
128. Vorherr H. Galactopoiesis, galactosecretion, and onset of lactation. In: Vorherr H, ed. *The Breast*. New York: Academic Press; 1974:71–127.
129. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;113:14–20.
130. Howie PW, McNeilly AS, McArdle T, et al. The relationship between suckling-induced prolactin response and lactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50:670–673.
131. Leite V, Cowden E, Friesen H. Endocrinology of lactation and nursing: disorders of lactation. In: DeGroot L, ed. *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.
132. Short RV. Breast feeding. *Sci Am*. 1984;250:35–41.
133. Matsuzaki T, Azuma K, Irahara M, et al. Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea determined by pulsatile gonadotropin-releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 1994;62:1143–1149.
134. Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR. Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology*. 2011;152:526–535.
135. Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J Clin Invest*. 2012;122:3467–3468.

136. Sonigo C, Bouilly J, Carre N, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest.* 2012;122:3791–3795.
- 136a. Millar RP, Sonigo C, Anderson RA, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis reactivation by kisspeptin-10 in hyperprolactinemic women with chronic amenorrhea. *J Endocr Soc.* 2017;1(11):1362–1371.
137. Richards SM, Murphy WJ. Use of human prolactin as a therapeutic protein to potentiate immunohematopoietic function. *J Neuroimmunol.* 2000;109:56–62.
138. Ormandy CJ, Camus A, Barra J, et al. Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. *Genes Dev.* 1997;11:167–178.
139. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein M. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58:9–22.
140. Kavanagh-Wright L, Smith T, Gibney J, McKenna T. Characterization of macroprolactin and assessment of markers of autoimmunity in macroprolactinaemic patients. *Clin Endocrinol.* 2009;70:599.
141. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2008;11:141–146.
142. Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:877–901.
143. Noel GL, Suh HK, Frantz AG. Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:413–423.
144. Diaz S, Seron-Ferre M, Cardenas H, et al. Circadian variation of basal plasma prolactin, prolactin response to suckling, and length of amenorrhea in nursing women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:946–955.
145. Johnston JM, Amico JA. A prospective longitudinal study of the release of oxytocin and prolactin in response to infant suckling in long term lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:653–657.
146. Berinder K, Stackenas I, Akre O, et al. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol.* 2005;63:450–455.
147. McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol.* 2009;71:466–469.
148. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3927–3932.
149. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol.* 2006;65:524–529.
150. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med.* 1977;296:589–600.
151. Travaglini P, Moriondo P, Togni E, et al. Effect of oral zinc administration on prolactin and thymulin circulating levels in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:186–190.
152. Ramirez G, Butcher DE, Newton JL, et al. Bromocriptine and the hypothalamic hypophyseal function in patients with chronic renal failure on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1985;6:111–118.

153. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med.* 1980;93:21–27.
154. Noel GL, Suh HK, Stone JG, Frantz AG. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;35:840–851.
- 154a. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2330–2340.
155. Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ, et al. Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2013;369:2012–2020.
156. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall L. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics.* 2014;55:29–36.
157. Szarfman A, Tønning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy.* 2006;26:748–758.
158. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273–288.
159. Bonert VS, Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:408–412. quiz following 412.
160. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:686–690.
161. Tollin SR. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:765–770.
162. Sharp E. Historical review of a syndrome embracing utero-ovarian atrophy with persistent lactation (Frommel's disease). *Am J Obstet Gynecol.* 1935;30:411–414.
163. Argonz J, Del Castillo EB. A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13:79–87.
164. Forbes AP, Henneman PH, Griswold GC, Albright F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14:265–271.
165. Kleinberg DL, Lieberman A, Todd J, et al. Pergolide mesylate: a potent day-long inhibitor of prolactin in rhesus monkeys and patients with Parkinson's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:152–154.
166. MacFarlane IA, Rosin MD. Galactorrhoea following surgical procedures to the chest wall: the role of prolactin. *Postgrad Med J.* 1980;56:23–25.

167. Joustra SD, Schoenmakers N, Persani L, et al. The IGSF1 deficiency syndrome: characteristics of male and female patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4942–4952.
168. Iwama S, Welt CK, Romero CJ, et al. Isolated prolactin deficiency associated with serum autoantibodies against prolactin-secreting cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3920–3925.
169. Mukherjee A, Murray RD, Columb B, et al. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Clin Endocrinol.* 2003;59:743–748.
170. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary.* 2003;6:181–188.
171. Powe CE, Allen M, Puopolo KM, et al. Recombinant human prolactin for the treatment of lactation insufficiency. *Clin Endocrinol.* 2010;73:645–653.

بخش دوم

(فصل ۹)

آدنوم پرولاکتین ساز

بیمار ماکروآدنومی در هیپوفیز دارد

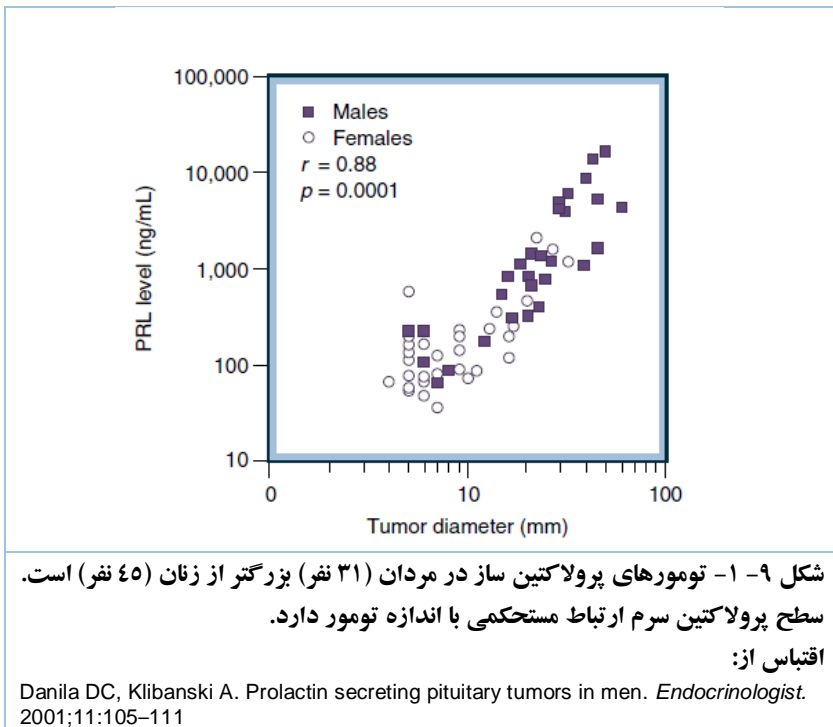


مقدمه

آدنوم های پرولاکتین ساز، شایع ترین تومورهای هیپوفیزند؛ میزان بروز سالیانه آن نزدیک به ۳۰ نفر در هر صد هزار نفر است^{۲۱۴}. اگر به آمارهای دیگر توجه کنیم، میزان بروز سالیانه آن خیلی بیشتر خواهد بود؛ مثلاً در نزدیک به ۱۱ درصد اتوپسی ها، هیپوفیز دارای میکرو آدنوم است که ۴۲٪ آن ها با رنگ آمیزی ایمنی از نظر پرولاکتین مثبتند^{۲۲۲}. در میکروپرولاکتینوم ها، نسبت زن به مرد ۲۰ به ۱ است، ولی در مورد ماکروپرولاکتینوم ها، نسبت زن به مرد تقریباً مساوی است. کلاً هم سطح پرولاکتین و هم اندازه تومور ثابت می ماند، لیکن در برخی از بیماران، سطح پرولاکتین به مرور زمان کاهش می یابد. پس از قطع درمان با آگونیست های دوپامین، میکروآدنوم ها از بین می روند، ولی ۷ الی ۱۴ درصد شان به رشد خود ادامه می دهند^{۲۴۴}. پرولاکتینوم های کوچکتر، گاهی پس از آبستنی و شیردهی، فروکش می کنند^{۲۴۵}.

ماکروپرولاکتینوم ها تمایل بیشتری به رشد دارند؛ در آن ها اندازه تومور ارتباط تنگاتنگی با سطح پرولاکتین سرم دارد (شکل ۹-۱). این ارتباط به نحوی است که اگر سطح پرولاکتین سرم از ۲۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بیشتر باشد، جداً نشانه آن است که توموری پرولاکتین ساز در هیپوفیز وجود دارد. بیش از ۷۵٪ آدنوم های هیپوفیز زنان، پرولاکتین ساز است^{۲۱۴}. در مورد تومورهای پرولاکتین ساز، چند

تفاوت عمده بین مردان و زنان وجود دارد. در ۴۵ مرد و ۵۱ زن مبتلا به پرولاکتینوم، میانگین سطح پرولاکتین سرم، در مردان 2789 ± 572 و در زنان 292 ± 74 نانوگرم در میلی لیتر بوده است. اندازه پرولاکتینوم ها در مردان بزرگتر از زنان (به ترتیب 2 ± 26 و 1 ± 10) است، در مردان ماهیت تهاجمی تری دارد و شواهد بافتی، رشد سریع تری نشان می دهد.



پرولاکتین سرم اگر از ۲۰۰ نانوگرم در میلی لیتر افزونتر بود، ممکن است دلیلش مصرف داروهائی باشد نظیر Risperidone، ولی وقتی سطح پرولاکتین سرم از ۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر بیشتر باشد، قطعاً توموری پرولاکتین ساز وجود دارد.^{۲۴۶} هرگاه در بیماری که ماکروآدنومی در هیپوفیز دارد و دور از انتظار، پرولاکتین سرمش کمتر از ۲۰۰ نانوگرم در میلی لیتر است، با احتمال زیاد آن تومور پرولاکتین نمی سازد، و زیادی پرولاکتین سرم در این حد، ناشی از اثر فشاری آن بر ساقه هیپوفیزی یا بر گردش خون باب هیپوفیزی است که در کار مهار دوپامین اختلال ایجاد کرده است.^{۲۴۷} به این نکته مهم توجه کنید؛ در میکروپرولاکتینوم ها سطح پرولاکتین سرم

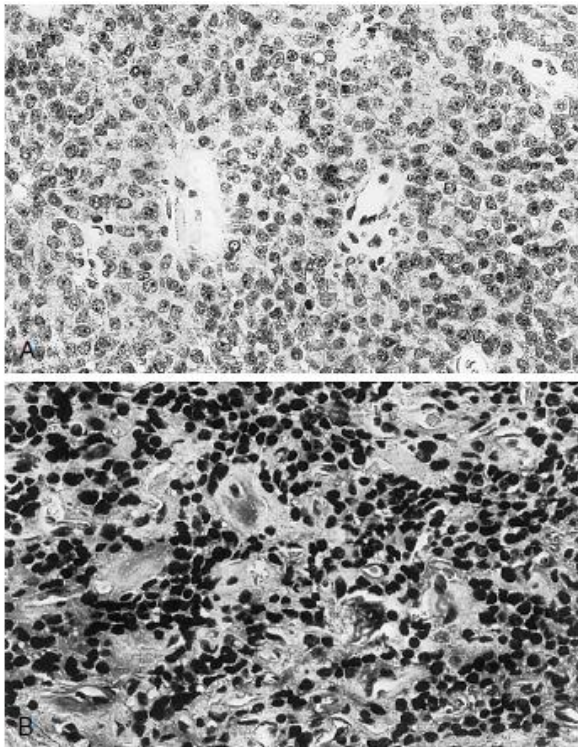
می تواند دامنه گسترده ای داشته باشد: از افزایش اندک تا افزایش چند صد نانوگرم در میلی لیتر. در بیماری که ماکروآدنوم کوچکی دارد و در آغاز، سطح پرولاکتین سرمش نزدیک به ۲۰۰ نانوگرم در میلی لیتر است، احتیاط واجب آن است که اول درمان طبی را شروع کنید، هرگاه تومورش واقعاً پرولاکتینوم باشد، درمان با آگونیست های دوپامین، هم سطح پرولاکتین سرم را کاهش می هد و هم اندازه تومور را کوچک می کند. اگر تومور کوچک نشد، با احتمال زیاد آن تومور جزء تومور های هورمون ساز نیست و زیادی پرولاکتین هم، ناشی از اثر فشاری بر ساقه هیپوفیز بوده است.

آسیب شناسی و بیماری زائی

گرچه ۹۹٪ پرولاکتینوم ها بدخیم نیستند، و اغلب مرز کاملاً مشخصی دارند و ردپائی از تهاجم ندارند، لیکن در نیمی از موارد به ساختمان های اطراف خود دست اندازی می کنند^{۲۴۸}. تومورهائی که تهاجمی اند، فعالیت میتوتیک بیشتری دارند، دارای یاخته های بیشترند و یاخته هایشان نمای پلئومورف دارد (شکل ۹-۲). آن پرولاکتینوم هائی که به سخت شامه، استخوان، یا وریدهای مجاور هجوم می برند، اشکال بینابینی این آدنوم ها هستند که در یک طرف پرولاکتینوم های خوش خیم دارای مرز کاملاً مشخص قرار دارد و در طرف دیگر پرولاکتینوم های فوق العاده نادر بدخیم. تومورهای مهاجمی که متاستاز نمی دهند، خوش خیم به حساب می آیند. رنگ آمیزی ایمنی از نظر پرولاکتین، تشخیص پرولاکتینوم را تأیید می کند؛ این پرولاکتینوم ها معمولاً از بافت هیپوفیزی سالم اطراف خود قابل تمیزند؛ البته کپسول واقعی ندارند. کپسول کاذب شان از یاخته های تحت فشار هیپوفیز و شبکه ای از الیاف رتیکولین تشکیل شده است. در حدود ۲۰٪ ماکروپرولاکتینوم ها، نواحی خونریزی وجود دارد؛ این خونریزی های خصوصیات آپوپلکسی را ندارد. این نواحی ممکن است از بین بروند^{۲۴۹}.

پرولاکتینوم ها چند خصوصیت بارز دارند: اکثرشان داری رشدی آهسته اند، تک گیرند، معمولاً تعدادش یکی است. شایع ترین تومور هیپوفیزی در MEN1 است؛ در یک خانواده بزرگ مبتلا به این سندرم، نزدیک به ۲۰ درصدشان دچار

پرولاکتینوم شدند^{۲۵۰، ۲۵۱}. پرولاکتینوم خانوادگی هم دیده می شود، بی آن که شواهد دیگری از MEN1 پیدا شود. در مبتلایان به جهش های رده ژرمی AIP هم، به ندرت پرولاکتینوم روی می دهد^{۲۵۳}. ترشح نابجای پرولاکتین هم احتمالاً دیده می شود؛ هیپرپرولاکتینمی ناشی از تومور اپی تلونید پری واسکولر، پس از برداشتن توده شکمی، از بین رفت^{۲۵۴}.



شکل ۹-۲- (A) آدنوم پرولاکتین ساز با گرانول های متراکم. (B) آدنوم هیپوفیزی پرولاکتین ساز از بیماری که پیش از عمل جراحی با آگونیست دوپامین درمان می شده است. یاخته های آدنوم کوچکند، هسته های تیره ای دارند با نوار نازکی از سیتوبلاسم. تجمع اندکی از بافت همبندی بینایی هم دیده می شود. (رنگ آمیزی همانوکسیلین- انوزین. بزرگ نمایی اصلی ۴۰۰ برابر). این عکس اهدائی Dr. Kalman Kovacs. University of Toronto, Toronto, Canada است.

پرولاکتینوم ژآن (Giant prolactinoma) به مواردی اطلاق می شود که دارای خصوصیات زیر باشد: تومری مهاجم با قطری بیش از ۴۰ میلی متر و با افزایش سطح پرولاکتین سرم به مقداری بسیار زیاد (بالتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی لیتر)؛ کمتر از ۰.۵٪ پرولاکتینوم ها از این نوعند. به نسبت ۹ به ۱، در مردان بیش از

زنان دیده می شود^{۲۵۵}. پاسخ این تومور های مهاجم به آگونیست های دوپامین، معمولا عالی است، لیکن مواردی هم هستند که بسیار مهاجمند، ممکن است پاسخی مناسبی ندهند، و حجم زیادشان مشکل ساز و عمل جراحی لازم می شود^{۲۵۱، ۲۵۶}. با خوردن کابریگولین یا انجام عمل جراحی، گرچه سطح پرولاکتین سرم کاهش می یابد، لیکن تنها در نزد حدود ۳۰٪ این بیماران کار گناد ها به حال طبیعی بر می گردد. میزان عود زیاد است و برای درمان این تومورهای مهاجم، علاوه بر دوز زیاد کابریگولین، جراحی مجدد و/یا پرتودرمانی هم لازم است.

نماهای بالینی

از کجا متوجه می شویم فردی دچار تومور پرولاکتین ساز است؟ معمولا بیمار با علائم و نشانه های مربوط به زیادی پرولاکتین، اندازه تومور، و عوارض مربوط به تهاجم آن مراجعه می کند: (جدول ۹-۱).

مربوط به زیادی پرولاکتین خون

تومورهای پرولاکتین ساز، چه کوچک و چه بزرگ، خود را با علائم و نشانه های زیادی پرولاکتین خون نشان می دهند. بی نظمی های قاعدگی، اختلال در فعالیت جنسی، گالاکتوره^{۲۵۷}، استئوپنی^{۲۵۸}، و خرابی کیفیت زندگی^{۲۵۹} را به زیادی سطح پرولاکتین سرم و حضور تومور مربوط دانسته اند. زیادی پرولاکتین از راه تاثیر فدباک بر قوس کوتاه، ترشح ضربانی گنادوتروپین ها را خراب می کند و از این راه باعث اختلال در فعالیت جنسی می شود؛ با احتمال زیاد این کار را از راه مهار فرکانس و دامنه ضربان های ترشح GnRH^{۲۶۰} و LH انجام می دهد. خود زیادی پرولاکتین کار تخمدان و بیضه را مستقیما مهار می کند. زنان مبتلا به پرولاکتینوم ممکن است با یک یا چند علامت و نشانه مراجعه کند: آمنوره اولیه یا ثانویه، الیگومنوره، منوراژی، تاخیر در منارش، دوره های منظم قاعدگی ولی با فاز لوتئال کوتاه که منجر به ناباروری می شود. این زنان ممکن است از تغییر در میل جنسی و خشکی واژن شکایت کنند. اختلال فعالیت جنسی در مردان مبتلا به پرولاکتینوم، معمولا به صورت از بین رفتن یا کاهش میل جنسی، ناتوانی جنسی،

انزال زودرس، از بین رفتن ارکسیون حین نزدیکی، الیگواسپرمی، یا آزواسپرمی نمایان می شود^{۲۶۱}.

جدول ۹ - ۱ - علائم و نشانه های پرولاکتینوم ها	
مربوط به خود تومور	مربوط به زیادی پرولاکتین خون
<p>ناهنجاری در میدان بینائی تاری دید یا کاهش قدرت بینائی علائم کم کاری هیپوفیز سردرد فلج اعصاب جمجمه ای آپوبلکسی هیپوفیز تشنج (از نوع لوب گیجگاهی) هیدروسفالی (نادر) اگزوفتالمی یک طرفه (نادر)</p>	<p>آمنوره، الیگومنوره ناباروری کاهش میل جنسی، ناتوانی جنسی انزال زودرس الیگواسپرمی گالاکتوره استنوپوروز</p>

تا ۵۰٪ زنان و ۳۵٪ مردان مبتلا به پرولاکتینوم، دچار گالاکتوره اند؛ علت این تفاوت آن است که بافت پستانی مردان چندان آماده پاسخدهی به پرولاکتین نیست. گالاکتوره ممکن است عیان نباشد، لذا لازم است در موارد مشکوک، پستان ها یک به یک بدوشید. هم در مردان وهم در زنان، تراکم استخوان کم می شود، زیرا در اثر زیادی پرولاکتین، استروئیدهای گنادی کاهش می یابند؛ در زنان گزارش شده که شکستگی های مهره های قابل تشخیص در رادیوگرافی ها زیاد است^{۲۶۲}.

مربوط به خود تومور

در پرولاکتینوم ها علت مراجعه بیمار ممکن است علائم و نشانه هائی باشد که مربوط به خود تومور و/یا اثر تهاجمی آن باشد. میکروآدنوم ها رفتار بسیار متنوعی دارند؛ از تومور کاملاً بدون علامت دو سه میلی متری که در اتوپسی ها آن ها پیدا می کنند تا تومورهائی بزرگتر ولی با قطری همچنان کوچکتر از ده میلی متر. این تومورهای، علی رغم اندازه کوچکشان، ممکن است مهاجم باشند. ماکروآدنوم ها هم بسیار متنوعند؛ از تومورهای بی تهاجم یا منتشر با قطری اندکی بیشتر از یک سانتی متر تا تومورهای عظیمی که ساختمان های اطراف زین ترکی را در برگرفته اند. علائم و نشانه های ناشی از تومورهای بزرگ یا مهاجم، اغلب مربوط به فشاری است که به ساختمان های بینائی وارد می کنند. آن چه که در بیمار می بینیم عبارتند

از نقص هائی دو طرفه در میدان بینائی تامپورال، همی آنوپسی دو طرفه تامپورال، و کاهش قدرت بینائی. سردرد هم شایع است، ولی حملات تشنجی (ناشی از گسترش تومور به لوب گیجگاهی) و هیدروسفالی هم به ندرت روی می دهد^{۲۶۳}. اگزوفتالمی یک طرفه هم یافته ای نادر است. تومور ممکن است به درون سینوس کاورنو نفوذ کند، معهذاً فلج این یا آن عصب داخل جمجمه ای رویدادی است نادر. پیدایش این نوع فلج اعصاب جمجمه ای در پی حادثه ای ناگهانی، نظیر آپویلکسی هیپوفیز شایع تر است و ممکن است حتی علت مراجعه بیمار باشد. در MRI و CT scan ی که برای بررسی بیماری های بی ارتباط دیگر انجام می شود، گاه به طور اتفاقی و دور از انتظار، به وجود پرولاکتینوم ها پی می برند.

ارزیابی

هر بیماری که دارای توموری در هیپوفیز است، باید پرولاکتین سرمش را اندازه گرفت. از طرف دیگر در هر بیماری که سطح پرولاکتین سرمش زیاد است و علت موجهه ای (مثل آبستنی، یا مصرف داروهای اعصاب neuroleptic)، برای این افزایش ندارید، باید وی را از نظر وجود تومور در هیپوفیز مورد بررسی قرار بدهید. بیماری که به دلایلی دیگر مثل مصرف داروهای اعصاب، پرولاکتین سرمش زیاد است، باز ممکن است دارای توموری پرولاکتین ساز در هیپوفیز باشد(به فصل ۸ مراجعه شود). حتی افزایش اندک تا متوسط پرولاکتین سرم را باید مورد ارزیابی قرار داد. این امر حائز اهمیت است، زیرا ممکن است نشانه ای باشد از وجود توموری بزرگ در هیپوفیز، ولی فاقد توان تولید پرولاکتین. سطح پرولاکتین سرم با اندازه تومور همخوانی دارد. سطح پرولاکتین در مردان خیلی زیاد می شود. گاهی سطح واقعی پرولاکتین در سرم زیاد است، ولی نتیجه آزمایش عدد هائی پائین نشان می دهد. این حالت را "پدیده هوک" می نامند. با رقیق کردن مناسب سرم، عدد های واقعی خود را نشان می دهد^{۲۶۴}. عکس این حالت هم اتفاق می افتد. اگر سرم حاوی پرولاکتین هائی با مولکول درشت باشد، آزمایش عدد های بزرگ نشان می دهد؛ می دانیم که این مولکول های درشت پرولاکتین در مقام مقایسه با پرولاکتین تک مولکولی، اثر لاکتوتزنی ضعیف تری دارند. یادمان باشد که این ماکروپرولاکتینمی ها، که نمود بالینی ندارند، در بیماران مبتلا به تومورهای هیپوفیز هم دیده می شوند.

نزدیک به ۲۰٪ کسانی که ماکروپرولاکتینمی دارند، دارای آدنوم در هیپوفیزند و تعدادی از آن‌ها دچار گالاکتوره، الیگومنوره یا آمنوره، یا اختلال در نعوظ و کاهش میل جنسی هستند. بنابراین در همه بیمارانی که آزمایش نشان می‌دهد پرولاکتین سرم زیاد است ولی خودشان نشانه‌های چندانی از زیادی پرولاکتین ندارند، باید با رسوب با پلی اتیلین گلیکول، که ماکروپرولاکتین‌ها را از میدان آزمایش خارج می‌کند، تکلیف را روشن کرد^{۲۶۶}.

گرفتن شرح حالی دقیق، بسیاری از علائم و نشانه‌های مربوط به خود تومور را عیان می‌کند؛ علائمی نظیر ناهنجاری‌های میدان بینائی، کاهش قدرت بینائی، تاری دید یا دوبینی، رینوره مایع مغزی - نخائی، انواع و اقسام سردرد، دیابت بی مزه، و کم کاری هیپوفیز کشف می‌شود. در باره اوضاع جنسی بیمار حتماً دقیقاً پرس و جو کنید؛ منارشش در چه سنی بوده است؟، نظم قاعدگی اش چگونه است؟، مشکل باروری نداشته است؟ میل جنسی اش خوب است؟ ناتوانی جنسی ندارد؟ و نعوظش پردوام هست؟ حتماً پرسید گالاکتوره دارد یا نه؟ بیماری که هم کالاکتوره دارد، هم آمنوره، حتماً دچار آدنوم هیپوفیز است، مگر آن که خلافتش ثابت شود.

در ۵۰٪ بیماران مبتلا به آکرومگالی، پرولاکتین سرم هم زیاد است^{۲۶۶}. بیماری که دچار مراحل اولیه آکرومگالی است، یا آکرومگالی اش خفیف است، یا آدنوم حاوی یاخته‌های پایه ای اسیدوفیل دارد، ممکن است نشانه واضحی از زیادی هورمون رشد پیدا نکند. چون مولکول هورمون رشد انسان، ذاتاً دارای اثر لاکتوژنی شبیه پرولاکتین است^{۲۶۷}، تومور صرفاً سازنده هورمون رشد، ممکن است نمای بالینی آدنوم پرولاکتین ساز را تقلید کند. در این گونه موارد، اندازه گیری IGF1 وضع را روشن می‌کند. گاهی در مبتلایان به تومور TSH ساز هم، سطح پرولاکتین سرم زیاد می‌شود. در همه موارد باید سطح سایر هورمون‌های هیپوفیزی سرم را اندازه گرفت، تا معلوم شود کار هیپوفیز خراب شده است یا نه. برای تشخیص قطعی پرولاکتینوم، انجام MRI لازم است.

درمان

درمان پرولاکتینوم ها، که نتیجه مناسبی داشته باشد، باید دو نیاز را برآورده کند: نیاز اول آن است که سطح پرولاکتین سرم را طبیعی کند، لاجرم علائم و نشانه های مربوطه را از بین ببرد، و نیاز دوم هم آن است که تومور را کاملاً بردارد یا از محل پاک کند، و علائم و نشانه های ناشی از حضور جسم تومور را به حال طبیعی برگرداند. دقیق تر بگوئیم باید ناهنجاری فعالیت جنسی را به حال عادی برگرداند، امکان باروری را فراهم کند، گالاکتوره را متوقف کند، ناهنجاری تراکم استخوان را بهبود بخشد، و بی آن که کار هیپوفیز و هیپوتالاموس را خراب کند، تومور را حذف یا لااقل تا حد مناسب کوچک کند، بینائی هم اگر آسیبی دیده باشد، خوب شود.

درمان طبی

عموماً قبول دارند که درمان انتخابی پرولاکتینوم ها، درمان طبی با آگونست های دوپامین است^{۲۶۸} (جدول ۹-۲).

بروموکرپیتین

بروموکرپیتین آلکالوئید نیمه سنتزی ارگوت است. سطح پرولاکتین سرم را کاهش می دهد، قاعدگی طبیعی را در ۸۰ الی ۹۰ درصد بیماران برقرار می کند، اندازه پرولاکتینوم را کوچک می کند، فعالیت طبیعی جنسی را بر می گرداند، و ترشح شیر را قطع می کند^{۲۶۹}. در نزدیک به ۹۰ درصد بیماران، ناهنجاری های میدان بینائی را بهتر می کند^{۲۷۰}. قطع مصرف این دارو ممکن است باعث رشد سریع تومور شود^{۲۷۱}. گاهی که تومور در دوران مصرف بروموکرپیتین آب رفته است، ممکن است با قطع مصرف آن دیگر رشد نکند. در زیر مجموعه ای از بیماران، در جریان پی گیری درازمدت، زیادی پرولاکتین خون ممکن است خودبخود از بین برود. مواردی خیلی اتفاقی پیش می آید که بروموکرپیتین، سطح پرولاکتین را کاهش می دهد، در حالی که تومور همچنان به رشد خود ادامه می دهد. ولی معمول آن است که وقتی رشد تومور ادامه دارد، سطح پرولاکتین خون هم زیاد تر می شود.

در برخی از بیماران علی رغم افزایش دوز بروموکرپیتین، یا پاسخ کم است یا اصلاً نسبت به اثرات این دارو مقاومت وجود دارد. همین وضع در مورد

کابروگولین هم پیش می آید.^{۲۷۲} در کسانی که در آغاز، سطح پرولاکتین خوششان خیلی زیاد است، به زحمت می توان سطح آن را به حد طبیعی رساند؛ این امر چندان هم ناشایع نیست. لیکن همین درمان باعث کاهش قابل ملاحظه اندازه تومور می شود و گاهی فعالیت جنسی را هم بهتر می کند. گاهی دیده شده که اگر دوز را زیادتر کنند یا آگونیسست دوپامین دیگری به بیمار بدهند، در برخی از بیماران سطح پرولاکتین سرم به حد طبیعی می رسد^{۲۷۲}، ولی در بسیاری از این بیماران بدون توجه به دارویی که دریافت می کنند، سطح پرولاکتین سرم همچنان بالا باقی می ماند. مقاومت نسبت به آگونیسست های دوپامین، ممکن است نشانه ای از کمبود جایگاه های چسبیدن گیرنده باشد، یا پلی مورفیسمی در ژن گیرنده وجود داشته باشد^{۲۷۳}.

جدول ۹ - ۲ - درمان پرولاکتینوم ها با آگونیسست های دوپامین^a

Cabergoline ^b (0.5-1 mg) دو بار در هفته	Bromocriptine ^b (2.5-7.5 mg) در شبانه روز	
طبیعی شدن سطح پرولاکتین (از ۴۰ تا ۱۰۰ درصد)		
۸۰	۷۰	ماکروپرولاکتینوم ها
۷۰	۶۵	میکروپرولاکتینوم ها
بازگشت قاعدگی منظم (از ۴۰ تا ۱۰۰ درصد)		
۸۰	۷۰	ماکروپرولاکتینوم ها
۸۰	۸۵	میکروپرولاکتینوم ها
آب کردن تومور (از ۲۰ تا ۱۰۰ درصد)		
۲۰	۲۰	بی اثر
۵۵	۴۰	تا ۵۰ درصد
۲۵	۴۰	بیش از ۵۰ درصد
بهبودی در میدان بینائی (از ۳۳ تا ۱۰۰ درصد)		
۷۰	۹۰	
عدم تحمل دارو		
۵	۱۵	

a- کابروگولین اثرش طولانی تر، همکاری بیماران در ادامه مصرف آن خیلی بهتر، و عوارض گوارشی آن کمتر است. اگر بیمار قصد بارداری دارد، ارجحیت با بروموکریپتین است، زیرا مدت اثرش کوتاه است، و به محض تائید آبستنی، می توان بلافاصله مصرف آن را قطع کرد.

b- ارقام درصد بیماران را نشان می دهد

اقتباس از فرانس های زیر:

Webster J, Piscatelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:904-909;
Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2518-2522;
Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273-288.

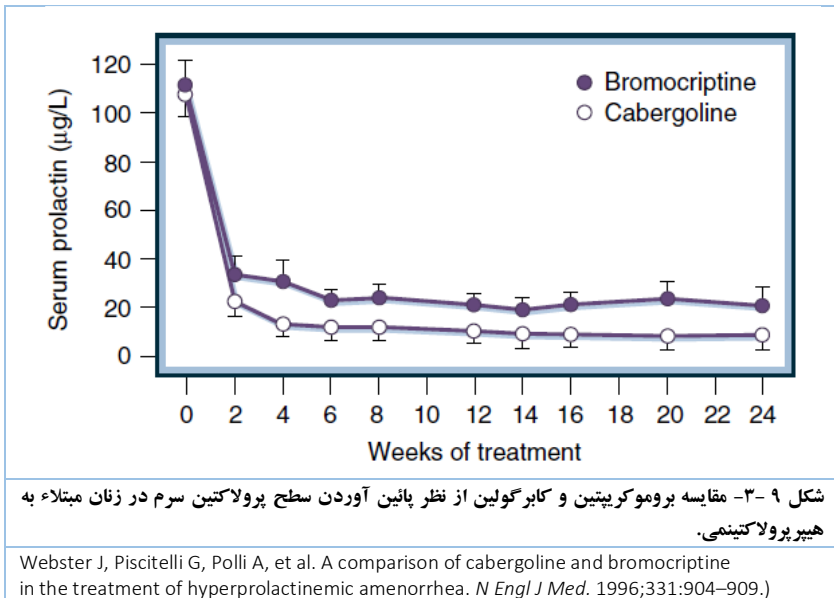
بروموکریپتین با کوچک کردن اندازه یاخته های تومور، در واقع همه عناصر یاخته شامل نواحی سیتوپلاسم، هسته و هستک باعث کاهش اندازه تومور می شود.^{۲۷۴} در برش ها، به خاطر کوچک بودن یاخته ها و انبوه شدن هسته ها، بافت بسیار متراکم به نظر می رسد (به شکل ۹-۲۳ توجه شود). سنتز پرولاکتین و خود پرولاکتین مهار می شود، آگزوسیتوز کم است، از تعداد گرانول های ترشحی پرولاکتین کاسته شده است، رتیکولوم اندوپلاسمیک زبر و دستگاه گلژی هم تحلیل رفته است. نتیجه نهائی، کاهش حجم تومور است. تومور ممکن است دچار نکروز هم بشود.^{۲۷۵}

در بیمارانی که با بروموکریپتین درمان می شوند، دور پرولاکتینوم، فیروز پری واسکولر تشکیل می شود؛ گفته اند اگر بیمار نیاز به جراحی پیدا بکند، همین فیروز کار را مشکل می کند. ولی درمان با بروموکریپتین تاثیری بر میزان موفقیت درمان جراحی ندارد.^{۲۷۶} و در مورد ماکروپرولاکتینوم ها، درمان قبلی با بروموکریپتین کمک ارزنده ای است برای سهولت کار در جراحی میکرو از راه اسفنوئید.^{۲۷۷} حتی بزرگترین تومورها یا موارد با پرولاکتین سرم بسیار زیاد هم به بروموکریپتین با دوزی تا ۲/۵ میلی گرم سه بار در روز خوب پاسخ می دهند. دوزهای بیشتر، اغلب تاثیر افزونتری ندارد. پس از آن که اثرات مفید بر اندازه تومور، آمنوره و گالاکتوره برقرار شد، در بعضی از بیماران بخوبی می توان با دوز نگهدارنده کمتری درمان را ادامه داد و در مواردی نادر حتی می توان تجویز آن را قطع کرد.

کابریگولین

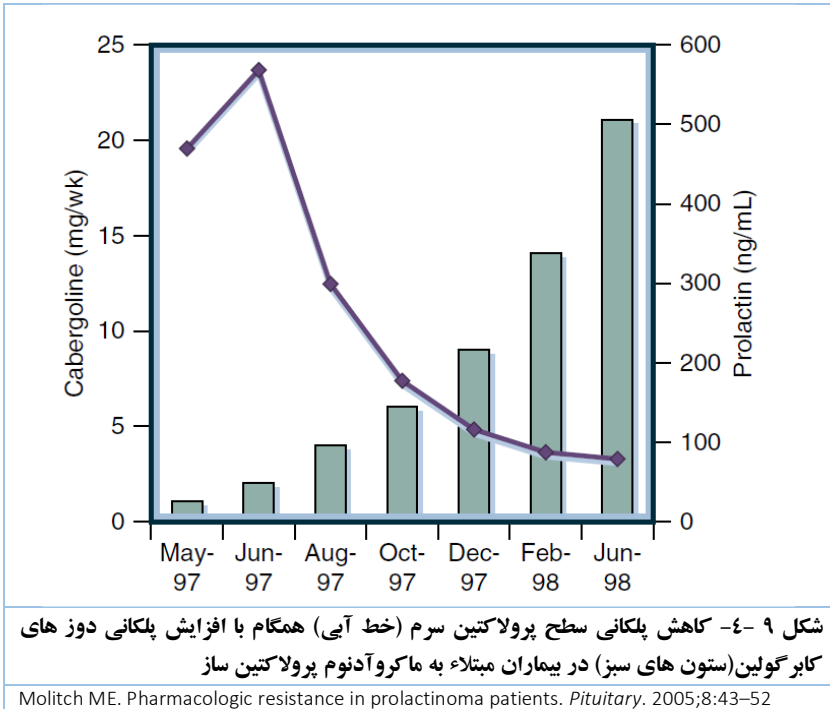
مدت اثر کابریگولین طولانی تر از بروموکریپتین است و معمولا با یک یا دو دوز در هفته، درمان انجام می شود. به همین دلیل بروموکریپتین را کنار زده و جای درمان انتخابی اول را گرفته است، مگر آن که بیمار خواهان آبستنی باشد.^{۲۷۰} طولانی بودن نیمه عمر کابریگولین ناشی از دو چیز است؛ اول آن که میل زیادی به چسبیدن به گیرنده D2 لاکتوتروپ ها دارد، و دوم آن که مدتی طولانی در بافت هیپوفیز دوام می کند. تاثیر کابریگولین در کاستن از سطح پرولاکتین سرم، وابسته به دوز آن است.^{۲۷۸} با درمان ۴۵۹ زن مبتلا به هیپرپرولاکتینمی با کابریگولین (با دوز نیم تا یک میلی گرم دوبار در هفته)، در ۸۳٪ موارد، سطح پرولاکتین سرم طبیعی

شد، در حالیکه با درمان با بروموکریپتین (به مقدار ۲/۵ تا ۵ میلی گرم دو بار در روز)، در ۵۲٪ بیماران این نتیجه بدست آمد. کابریگولین بهتر از بروموکریپتین، سیکل تخمک گذاری و باروری را به حال طبیعی برگرداند، بهتر از بروموکریپتین تحمل شد. عوارض ناخواسته آن ها شبیه هم، لیکن با کابریگولین کمتر بود (شکل ۹-۳) از ۱۵ بیمار دارای ماکروآدنوم، در ۱۱ نفر اندازه تومور کوچک شد، و در چهار زنی که در سنین پیش از یائسگی بودند، در سه نفر قاعدگی برگشت^{۲۷۹}. در ۸۵ بیمار دچار ماکروآدنوم، با درمان با کابریگولین (با دوز ۲۵/۰ تا ۱۰/۵ میلی گرم در هفته)، در ۶۱٪ موارد، سطح پرولاکتین خون طبیعی شد، در ۲۴ بیمار باقیمانده، پرولاکتین خون لااقل ۷۵٪ کاهش یافت و در ۶۶٪ بیماران هم اندازه تومور کوچک شد. کابریگولین به نحو چشمگیری سردرد مربوط به پرولاکتینوم را بهتر می کند^{۲۸۰}.



مواردی از پرولاکتینوم ها مقاوم به درمانند؛ یا اصلا جواب نمی دهند یا جواب ها ناقص است. تا ۱۵٪ بیماران که دوز مناسب کابریگولین دریافت می کنند، سطح پرولاکتین سرم طبیعی نمی شود یا اندازه تومور به ۵۰٪ اندازه اولیه کاهش نمی یابد. بسیاری از این بیماران با دوزهای بالاتر کابریگولین پاسخ می دهند (شکل ۹-۴)^{۲۸۱}. اکثر مواردی که در گروه مقاوم قرار می گیرند، در واقع مقاومت نسبی دارند (به عبارت دیگر اندازه تومورشان کوچک می شود، ولی سطح پرولاکتین سرم شان طبیعی نمی شود). این بیماران ممکن است به جراحی یا پرتودرمانی نیاز داشته

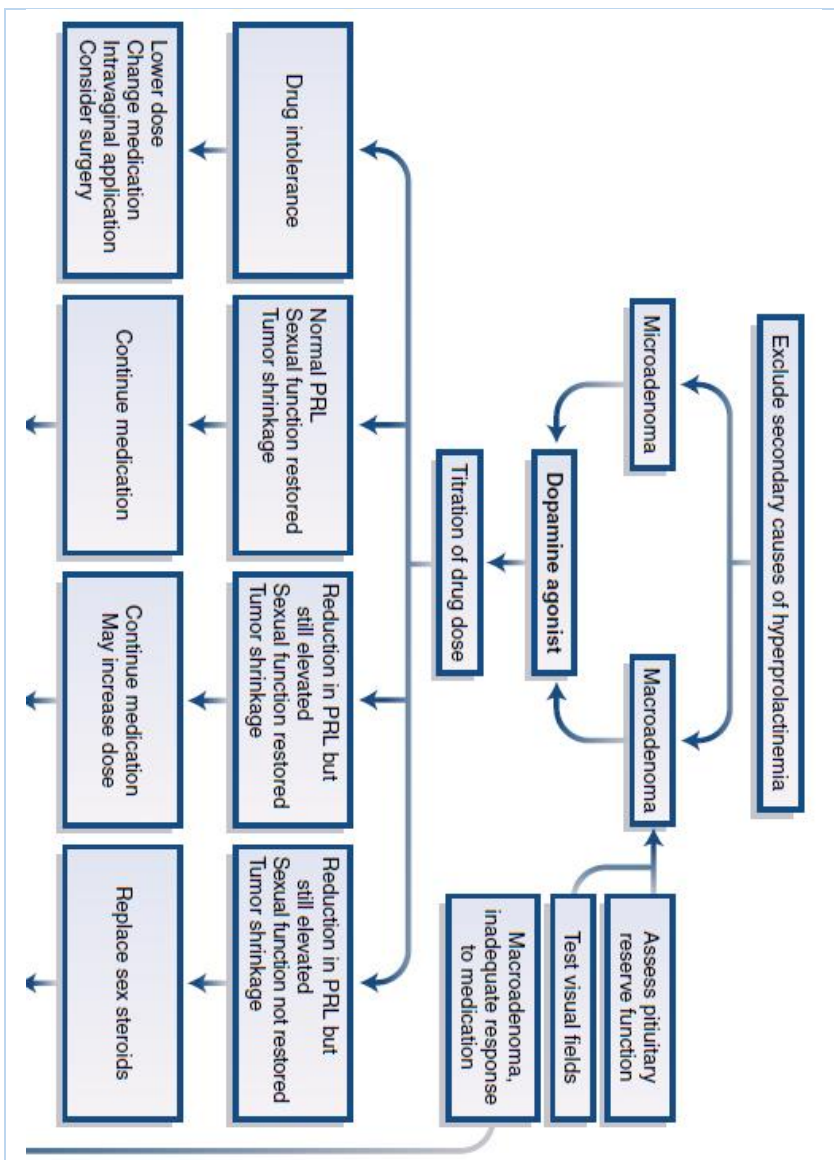
باشند. هرگاه رشد تومور تحت کنترل درآمد، ولی سطح پرولاکتین همچنان بالا ماند، باید در مورد اثرات مخرب زیادی پرولاکتین بر دستگاه تولید مثل و استخوان خوب توجه کرد، ابعاد آن ها را بررسی کرد و اقدامات درمانی مناسبی به عمل آورد.



شیوه تجویز

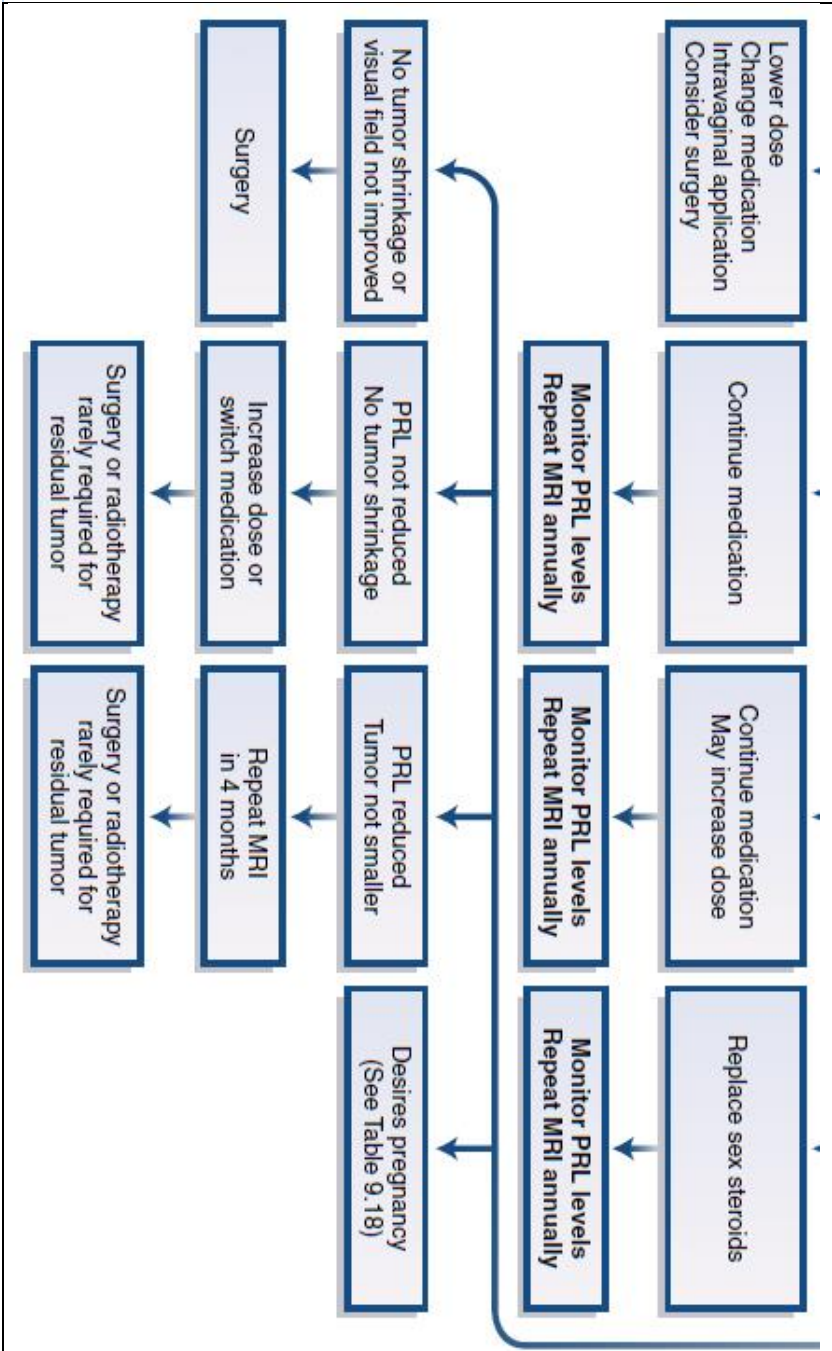
توجه به شیوه تجویز آگونیست های دوپامین پراهمیت است. با کمی دقت می توان از عوارض ناخواسته آن جلوگیری کرد یا لاقبل به حداقل رسانید (شکل ۹-۴). معمولاً دوز شروع برای بروموکریپتین ۱/۲۵ میلی گرم در روز و برای کابرگولین ۰/۲۵ در هفته است. بر حسب تحمل بیمار، دوز را کم یا زیاد کنید. دارو را با کمی غذا، پیش از خواب بخورند. بیماران در آغاز باید از کارهایی که باعث اتساع عروق محیطی می شود (مثل حمام آب داغ)، اجتناب کنند، تا از بروز هیپوتانسیون وضعیتی جلوگیری شود. اگر عوارض قابل تحمل نبود، دوز بعدی را نصف کنید، بعداً با احتیاط به تدریج دوز را زیاد کنید تا به نتیجه مطلوب برسید. تعویض دارو، کار خوبی است. تجویز بروموکریپتین به صورت شیاف واژینال پیشنهاد شده تا از عوارض گوارشی آن دوری کنند. آگونیست های دوپامین در درمان پرولاکتینوم های کیستیک هم موثرند و اندازه آن ها را هم کوچک می کند.^{۲۸۳}

در حدود ۲۰٪ بیماران که آگونیست دوپامین را ابتدا به تدریج کم و بالاخره قطع کرده اند، پرولاکتین خون دوباره بالا نمی رود و بیمار در رمیسیون باقی می ماند. کلاً درمان را باید موقعی قطع کرد که لااقل دو سال ادامه داشته است، و این کار را باید در کسانی انجام داد که هیچ نشانه ای از تهاجم تومور نداشته باشند^{۲۶۸}.^{۲۸۴} توصیه می شود کابریگولین را پیش از آن که کاملاً قطع کنید، اول دوز آن را به تدریج کاهش دهید. در چه بیمارانی انتظار داریم پس از قطع دارو، پرولاکتین سرم طبیعی بماند؟ آن هائی که دوز کابریگولین کمتری نیاز دارند توام با کاهش قابل ملاحظه اندازه تومور^{۲۸۵}. میزان عود پس از قطع دارو، در ماکروآدنوم ها زیاد است و در نزد حدود ۳۰٪ بیماران اتفاق می افتد^{۲۴۴، ۲۸۴، ۲۸۶، ۲۸۷}.



شکل ۹-۵-الف- آلوگورینم برای تشخیص و درمان و پی گیری پرولاکتینوم.
 اول علل ثانویه زیادی پرولاکتین را رد کنید بعد با کمک تصویر برداری و آزمایشات تصمیم بگیرید.

بقیه در صفحه بعد



شکل ۹-۵-الف- آلوگورینم برای تشخیص و درمان و پی گیری پرولاکتینوم.
 اول علل ثانویه زیادی پرولاکتین را رد کنید بعد با کمک تصویر برداری و آزمایشات تصمیم بگیرید.

دنباله از صفحه قبل

در کودکان، برخلاف بزرگسالان، حدود ۷۵٪ تومورهای پرولاکتین ساز، ماکرو آدنوم اند^{۲۸۸}. در یک گروه متشکل از ۷۷ کودک و نوجوان مبتلاء به ماکروپرولاکتینوم، ۲۵٪ شان نسبت به آگونیست های دوپامین مقاوم بودند. در این گروه، عوامل مرتبط به این مقاومت عبارت بودند از: سن پائین تر در زمان شروع، بالاتر بودن سطح پرولاکتین سرم، اندازه بزرگتر تومور^{۲۸۹}.

اثرات ناخواسته آگونیست های دوپامین

اثرات ناخواسته در زمان مصرف آگونیست های دوپامین شایع است. تا ۹۰٪ بیماران دچار تهوع می شوند. بیماران دچار گرفتگی بینی، افسردگی، اسپاسم عروق انگشتان می شوند؛ اسپاسم عروق انگشتان در کسانی زیادتر دیده می شود که دوز داروی شان بیشتر است یا دچار بیماری پارکینسون هستند. افت وضعیتی فشار خون، که ممکن است باعث ازدست رفتن هوشیاری شود، ناشایع نیست و با تنظیم دقیق دوز، می توان از آن پرهیز کرد. بیمارانی که بروموکریپتین می خورند، ممکن است دچار علائم و نشانه های پسیکوز شوند یا پسیکوز قبلی شان شدت پیدا کند؛ این امر در ۱/۳ درصد موارد اتفاق می افتد^{۲۹۰}. اگر بیمار سابقه ای از علائم پسیکوز داشت، باید در هنگام تجویز این داروها، بسیار احتیاط کنید. اگر در بیماری که تجویز آگونیست های دوپامین، درمان انتخابی بیماری اش هست، علائم و نشانه های پسیکوز پیدا شد، چاره کار آن است که با احتیاط ترکیبی مناسب از این داروها و داروهای ضد پسیکوز انتخاب کنید. داروی نورولپتیکی که محرک قوی ترشح پرولاکتین نیست، مثل آلانزاپین ارجحیت دارد.

در ۶/۱٪ بیمارانی که ماکروآدنوم دارند، و بسیاری از آن ها نسبت به درمان مقاوم هم هستند، در جریان درمان با آگونیست های دوپامین، دچار رینوره مایع نخاعی می شوند^{۲۹۱}.

عوارض نادر وخیم دیگری هم به ندرت گزارش شده است، از جمله اختلال کار کبد، و بی نظمی های قلب. در کسانی که با دوز زیاد بروموکریپتین درمان می شده اند، فیروز خلف صفاق، پلورزی یا ضخیم شدن پلور، و restrictive mitral regurgitation گزارش شده است^{۲۹۲، ۲۹۳}.

در این بیماران افزایش فعالیت جنسی روی می دهد و بیماران ممکن است نتوانند حمله های هیجانی خود را کنترل کنند؛ این حالت ممکن است به طبیعی شدن وضعیت گناد ربط داشته باشد یا ناشی از تاثیر مستقیم دوپامین باشد^{۲۹۴}. در افراد مبتلاء به بیماری پارکینسون که با آگونیست های دوپامینی مشتق از ارگوت درمان می شوند، میزان بروز نارسائی متوسط تا شدید لاقل یکی از دریچه های قلب افزایش می یابد^{۲۹۵}. این مشاهدات که مربوط به دوزهای زیاد ترکیبات ارگوت است، در مورد بیماران مبتلاء به تومور های هیپوفیزی هم، با آن که می دانیم اکثراً با دوز های بسیار کمتری درمان می شوند، نگرانی هائی ایجاد کرده است. آیا واقعا مصرف دوز کم کابرگولین، خطر پیدایش بیماری دریچه ای قابل ملاحظه ای را زیاد می کند؟ چندین گزارش نشان داد که زیاد نمی کند^{۲۹۶}، مطالعاتی دیگر نشان دادند که همین دوز استاندارد کابرگولین که برای درمان پرولاکتینوم ها استفاده می شود، ممکن است باعث بیماری دریچه ای قلب شود. در یک مطالعه آینده نگر روی ۱۰۰ بیمار مبتلاء به هیپرپرولاکتینمی، که با میانه ۱۲۴ ماهه، با میانه دوز جمعی ۲۷۷ میلی گرم کابرگولین تحت درمان قرار گرفته بودند، هیچ نشانه ای از تغییر دریچه قلب یا کلسیفیکاسیون درجه ها پیدا نشد^{۲۹۷}. در یک مطالعه مقطعی روی ۷۴۷ بیمار مبتلاء به هیپرپرولاکتینمی، هیچ ارتباطی بین دوز جمعی آگونیست های دوپامین و بیماری دریچه ای قلب دیده نشد^{۲۹۸}. همین یافته در پی گیری ۱۹۲ نفر از همین بیماران هم تائید شد^{۲۹۹}.

پرتودرمانی

پرتودرمانی با روش معمول موثر است، اندازه پرولاکتینوم را کوچک یا رشد آن را مهار می کند. ولی زمان می برد تا تاثیر کامل آن خود را نشان بدهد. دوز معمول ۴۵۰۰ الی ۶۶۰۰ cGy است. با این دوز پس از میانگین ۷/۳ سال، در ۱۸ نفر از ۳۶ بیمار، پرولاکتین سرم طبیعی شد^{۳۰۰}. یک عارضه مهم پرتودرمانی، کم کاری هیپوفیز است. در ۳۶ بیمار مبتلاء به پرولاکتینوم، ۹ الی ۱۲ سال پس از پرتودرمانی، ۳۴ نفر دچار کمبود هورمون رشد شده بودند، در حالی که پیش از انجام پرتودرمانی، در ۸۵٪ درصد آنان پاسخ هورمون رشد به تست تحریک با هیپوگلیسمی ناشی از تزریق انسولین (آزمون تحمل به انسولین) طبیعی بود^{۳۰۰}. برای درمان

پرولاکتینوم هائی که مقاومند یا فرد مبتلاء قادر به تحمل آگونیست های دوپامین نیست، Stereotactic radiosurgery اغلب موثر است^{۳۱}.

جراحی

از روش جراحی اندوسکوپی از راه بینی - اسفنوئید برای برداشتن پرولاکتینوم ها استفاده می شود. در اکثر بیماران مبتلاء به میکرو پرولاکتینوم، سطح پرولاکتین طبیعی می شود، و در کل ۵۰٪ بیماران مبتلاء به ماکرو پرولاکتینوم پس از جراحی رمیسیون پیدا می کنند^{۳۲}. میزان موفقیت جراحی هیپوفیز به کارآزمودگی جراح ربط دارد و با اندازه تومور و سطح پرولاکتین سرم هم نسبت عکس دارد^{۳۶}. در یک جمعبندی نتایج جراحی ۳۱ مجموعه، شامل ۱۲۲۴ بیمار مبتلاء به میکروپرولاکتینوم، در ۷۱٪ موارد، سطح پرولاکتین سرم طبیعی شده بود. در گزارشی اخیر که اعمال جراحی توسط جراحان پرکار و ورزیده انجام شده بود، میزان موفقیت در درمان میکروپرولاکتینوم، نزدیک به ۱۰۰٪ بود^{۳۲}. با این همه بالا بودن میزان عود هیپرپرولاکتینمی در مرحله پس از جراحی امریست شایع. در مورد ماکروپرولاکتینوم ها، مخصوصاً آن هائی که بزرگ و مهاجمند، برداشتن تمام تومور کاریست دشوار؛ در این موارد، سطح پرولاکتین در ابتدای پس از عمل، طبیعی می شود، ولی در ۱۹ الی ۴۵ درصد موارد عود می کند^{۳۳}.

می دانیم که نتیجه درمان طبی بالاتر و برتر از نتیجه درمان جراحی است؛ باز هم جایی برای جراحی وجود دارد، مخصوصاً در بیمارانی که نسبت به آگونیست های دوپامین مقاومند و دارای شرایط خوبی برای جراحی هستند. اگر نتوان با عمل جراحی همه تومور را برداشت، باید به پرتودرمانی کمکی فکر کرد، زیرا عمل جراحی دوباره هیپوفیز کاریست پرخطر و پرعارضه. اگر در دوران آبستنی، پرولاکتینوم آنقدر بزرگ شود که احتمال به خطر افتادن بینائی مطرح شود، به عنوان پیشگیری می توان از راه اسفنوئید تومور را برداشت. تعدادی از بیماران ابدأ آگونیست های دوپامین را تحمل نمی کنند، برخی دیگر جراحی را ترجیح می دهند و از خوردن دارو امتناع می کنند.

شیمی درمانی

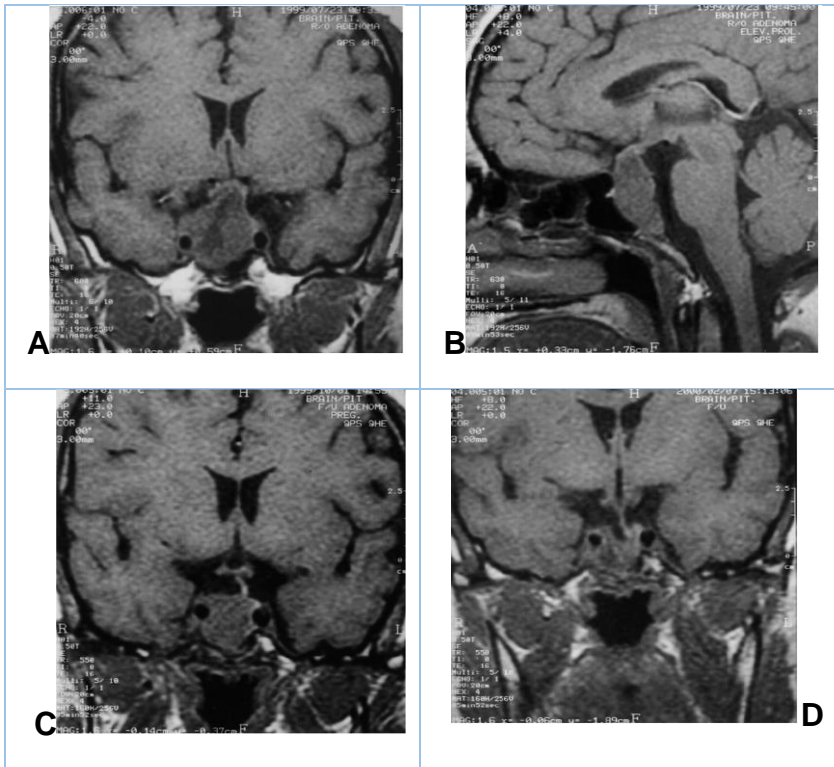
برای تومورهای پرولاکتین ساز مهاجم که درمان های دیگر، تاثیری بر آن ها نداشته، مصرف Temozolomide ممکن است رشد تومور را مهار کند^{۳۰۴-۳۰۶}. این دارو ترکیبی الکیلی است که به راحتی از سد خونی - مغزی رد می شود. اگر یاخته های تومور با رنگ آمیزی با MGMT خوب رنگ نگرفت، گاهی نشانه خوبی است که تومور به این دارو پاسخ مساعد می دهد^{۳۰۷، ۳۰۸}.

آبستنی

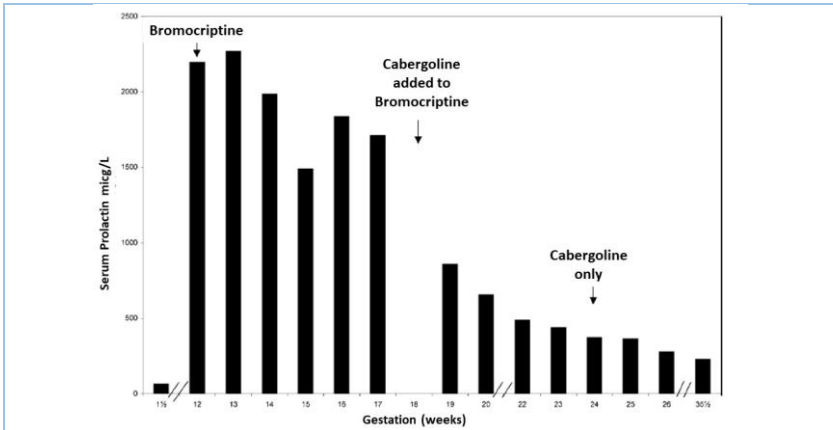
خود آبستنی، هیپوفیز را بزرگ می کند؛ در جریان آبستنی، پرولاکتینوم ها هم ممکن است بزرگ شوند. میزان بزرگ شدن تومور در اثر آبستنی را، در میکروآدنوم ها، ۱/۴٪ و در ماکروآدنوم ها، ۱۶٪ تخمین زده اند. معیار بزرگ شدن در این مطالعه، خراب شدن میدان بینائی بود^{۳۰۸}. در مطالعه ای دیگر خطر بزرگ شدن ماکروآدنوم ها را تا ۳۶٪ تخمین زده اند. در یک مطالعه آینده نگر، ۵۷ بیمار مبتلاء به میکروآدنوم را در تمام دوران آبستنی تحت نظر گرفتند و میدان بینائی شان را طبق استاندارد معاینه کردند، هیچ یک اختلالی در میدان بینائی پیدا نکردند^{۳۰۹}.

آگونیست های دوپامین را برای جلوگیری از رشد تومور در دوران آبستنی تجویز کرده اند (شکل ۹-۶ و ۹-۷)^{۳۱۰}، لیکن باید محتاطانه برخورد کرد و کاری کرد که جنین هرچه کمر در معرض این داروها قرار بگیرد^{۳۱۱}. توصیه می شود بگذارید زن به مدت کافی (مثلاً ۳ تا ۴ دوره) قاعدگی طبیعی داشته باشد، تا بتوان با تاخیر قاعدگی بتوان گفت که نکند این بار آبستن شده باشد (جدول ۹-۳). در این مدت توصیه می شود از کاندوم استفاده شود. در عرض چند روز تا یک هفته، آزمایش β HCG انجام شود، و به محض اطلاع از مثبت شدن تست، باید مصرف دارو را قطع کرد. در ۶۲۳۹ زنی که با این شیوه درمان شدند، بروموکریپتین در مقایسه با جمعیت شاهد، با افزایش سقط یا ختم آبستنی، زایمان پیش رس، چند قلو زائی، یا نقص هائی در نوزاد همراه نبوده است. دلایل متقاعدکننده وجود ندارد که فکر کنیم مصرف سایر آگونیست های دوپامین خطرانی دارد؛ آن چه می توانیم بگوئیم آن است که در باره آن ها به قدر کافی مطالعه صورت نگرفته است. در زنی آبستن که ماکروپرولاکتینوم بزرگی دارد که بینائی اش را خراب کرده است، چند راه درمان در اختیار داریم: تجویز بروموکریپتین در تمام دوران آبستنی، تجویز استروئید با دوز

زیاد، یا برداشتن آن تومور با عمل جراحی^{۳۰۸}. از ۵۳ زن آبستنی که بروموکریپتین دریافت کردند، میانگین وزن تولد نوزاد، طبیعی بود، چهار کودک دچار نقص های مادرزادی بود، و تا ۹ سالگی، وضعیت جسمانی و عقلی کودکان، رشد و نمو طبیعی داشت. در گزارش مشاهده ای روی ۳۸۰ آبستنی زانی که با کابریگولین درمان شده



شکل ۹-۶- سیر پرولاکتینوم ده ساله، در زنی با آبستنی هفته هفتم (A و B). بیمار که پس از آبستنی، دیگر بروموکریپتین نمی خورد، درمان با بروموکریپتین را شروع کرد. تصویر MRI در هفته ۲۲ (C) و ۶ هفته پس از زایمان (D)، کوچک شدن تومور را نشان می دهد. شکل ۹-۲۸ روند درمان را نشان می دهد (۳۱۰).



شکل ۹-۷- روند درمان ماکروپرولاکتینوم در زنی آبستن. همان بیمار^{۳۱۰}.

بودند، مواجهه جنین در ابتدای آبستنی، خطر سقط جنین، یا ناهنجاری های جنینی را زیاد نکرد^{۳۱۲}. در ۹۱ زن دچار هیپرپرولاکتینمی که پیش از آبستنی با کارگولین درمان شده بودند، و در هفته ششم آبستنی مصرف آن را قطع کرده بودند، با نظارت بر آنان تا ۶۰ ماه، افزایشی در سقط یا ناهنجاری جنینی دیده نشد^{۳۱۳}.

جدول ۹-۳- تدابیر درمانی پرولاکتینوم ها در زنان خواهان آبستنی

میکروآدنوم ها	
	<p>با مثبت شدن تست آبستنی، مصرف آگونست دوپامین را قطع کنید. شش هفته پس از زایمان از ناحیه زین ترکی، MRI بگیرید شش هفته پس از زایمان از ناحیه زین ترکی، MRI بگیرید اگر در دوران آبستنی هم لازم شد، MRI بگیرید.</p>
ماکروآدنوم ها	
	<p>پیش از آبستنی، به جراحی فکر نکنید. پیش از آبستنی ببینید به بروموکریپتین جواب مناسب می دهد یا نه اگر بینائی در خطر قرار گرفت، بروموکریپتین بدهید اگر تومور پیش از آبستنی بر بینائی اثر گذاشته باشد، بروموکریپتین را در دوران آبستنی ادامه بدهید اگر در دوران آبستنی بینائی در معرض خطر قرار بگیرد یا در آدنوم خونریزی اتفاق بیفتد، یا دوز زیاد استروئید بدهید یا جراحی بکنید شش هفته پس از زایمان از ناحیه زین ترکی، MRI بگیرید</p>

در زنی که با داشتن ماکروپرولاکتینوم، خواهان آبستنی است، برای آن که خطر بروز عوارض عصبی ناشی از رشد تومور مربوط به آبستنی کم شود، چه کارهایی باید کرد؟ اول امتحان بکنید و ببینید به بروموکریپتین جواب مساعد می دهد؟ می تواند خوردن آن را تحمل کند؟ اگر نتیجه خوب بود، اجازه بدهید آبستن شود. اگر تومور به آگونیست های دوپامین مقاوم بود، بهتر است پیشاپیش با عمل جراحی، کانون خطر را بردارید. اگر تومور ماکروآدنومی است که به طرف کیاسمای بینائی نزدیک می شود، احتمال آن که در دوران آبستنی مشکلات بینائی پیش بیاید، زیادتر است، لذا عاقلانه آن است که پیش از آبستنی، عمل جراحی انجام شود^{۳۱۴}.

رفرانس

214. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:377–382.
222. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:151–171, xi.

244. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003;349:2023–2033.
245. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:642–648.
246. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:436–444.
247. Arafah BM, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3507–3512.
248. Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1987;16:529–551.
249. Sarwar KN, Huda MS, Van de Velde V, et al. The prevalence and natural history of pituitary hemorrhage in prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2362–2367.
250. Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:R213–227.
251. Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramirez C, Melgar V, Mercado M. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine.* 2016;52:652–659.
252. Berezin M, Karasik A. Familial prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:483–486.
253. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, et al. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E663–E670.
254. Korytnaya E, Liu J, Camelo-Piragua S, Sullivan S, Auchus RJ, Barkan A. Ectopic prolactin secretion from a perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3960–3964.
255. Moraes AB, Silva CM, Vieira Neto L, Gadelha MR. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79:447–456.
256. Shimon I, Sosa E, Mendoza V, et al. Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary.* 2016;19:429–436.
257. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med.* 1977;296:589–600.

258. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med.* 1980;303:1511–1514.
259. Andela CD, Niemeijer ND, Scharloo M, et al. Towards a better quality of life (QoL) for patients with pituitary diseases: results from a focus group study exploring QoL. *Pituitary.* 2015;18:86–100.
260. Milenkovic L, D'Angelo G, Kelly PA, Weiner RI. Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:1244–1247.
261. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, et al. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary.* 2005;8:39–42.
262. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary.* 2011;14:299–306.
263. Zikel OM, Atkinson JL, Hurley DL. Prolactinoma manifesting with symptomatic hydrocephalus. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:475–477.
264. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the “high-dose hook effect”: case report. *Neurosurgery.* 1998;42:913–915; discussion 915–916.
265. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:702–708.
266. Kleinberg DL, Todd J, Groves ML. Studies on human alpha-lactalbumin: radioimmunoassay measurements in normal human breast and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45:1238–1250.
267. Kleinberg DL, Todd J. Evidence that human growth hormone is a potent lactogen in primates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:1009–1013.
268. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273–288.
269. Thorner MO, Martin WH, Rogol AD, et al. Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:438–445.
270. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. 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;89:1704–1711.
271. Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, et al. Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstatement of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:480–483.
272. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:876–883.
273. Shimazu S, Shimatsu A, Yamada S, et al. Resistance to dopamine agonists in prolactinoma is correlated with reduction of dopamine D2 receptor long isoform mRNA levels. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:383–390.
274. Bassetti M, Spada A, Pezzo G, Giannattasio G. Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: a morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58:268–273.

275. Hallenga B, Saeger W, Ludecke DK. Necroses of prolactin-secreting pituitary adenomas under treatment with dopamine agonists: light microscopical and morphometric studies. *Exp Clin Endocrinol*. 1988;92:59–68.
276. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery*. 1999;44:254–261; discussion 261–263.
277. Fahlbusch R, Buchfelder M, Schrell U. Short-term preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists. *J Neurosurg*. 1987;67:807–815.
278. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:904–909.
279. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2338–2343.
280. Bussone G, Usai S, Moschiano F. How to investigate and treat: headache and hyperprolactinemia. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:365–370.
281. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *J Neurooncol*. 2014;117:421–428.
282. Kletzky OA, Vermesh M. Effectiveness of vaginal bromocriptine in treating women with hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 1989;51:269–272.
283. Faje A, Chunharojrith P, Nancy J, Biller BM, Swearingen B, Klibanski A. Dopamine agonists can reduce cystic prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3709–3715.
284. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:43–51.
285. Hu J, Zheng X, Zhang W, Yang H. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2015;18:745–751.
286. Teixeira M, Souteiro P, Carvalho D. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. *Pituitary*. 2017;20:464–470.
287. Watanabe S, Akutsu H, Takano S, et al. Long-term results of cabergoline therapy for macroprolactinomas and analyses of factors associated with remission after withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:207–213.
288. Hoffmann A, Adelman S, Lohle K, Claviez A, Muller HL. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *Eur J Pediatr*. 2018;177:125–132.
289. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1177–1186.

290. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:1101–1103.
291. Suliman SG, Gurlek A, Byrne JV, et al. Nonsurgical cerebrospinal fluid rhinorrhea in invasive macroprolactinoma: incidence, radiological, and clinicopathological features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3829–3835.
292. Melmed S, Braunstein GD. Bromocriptine and pleuropulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1989;149:258–259.
293. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;353:1976–1977.
294. De Sousa SM, Chapman IM, Falhammar H, Torpy DJ. Dopamintoxicoxis: disruptive hypersexuality in hypogonadal men with prolactinomas treated with dopamine agonists. *Endocrine*. 2017;55:618–624.
295. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356:39–46.
296. Vallette S, Serri K, Rivera J, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2009;12:153–157.
297. Vroonen L, Lancellotti P, Garcia MT, et al. Prospective, long-term study of the effect of cabergoline on valvular status in patients with prolactinoma and idiopathic hyperprolactinemia. *Endocrine*. 2017;55:239–245.
298. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:90–96.
299. Drake WM, Stiles CE, Bevan JS, et al. A follow-up study of the prevalence of valvular heart abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4189–4194.
300. Tsagarakis S, Grossman A, Plowman PN, et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinomas: long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34:399–406.
301. Liu X, Kano H, Kondziolka D, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for drug resistant or intolerant invasive prolactinomas. *Pituitary*. 2013;16:68–75.
302. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, Ahmed SK, Karavitaki N. Therapy of endocrine disease: surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:R89–96.
303. Song YJ, Chen MT, Lian W, et al. Surgical treatment for male prolactinoma: a retrospective study of 184 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5833.
304. Kovacs K, Horvath E, Syro LV, et al. Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: morphological findings. *Hum Pathol*. 2007;38:185–189.

305. Fadul CE, Kominsky AL, Meyer LP, et al. Long-term response of pituitary carcinoma to temozolomide. Report of two cases. *J Neurosurg.* 2006;105:621–626.
306. Neff LM, Weil M, Cole A, et al. Temozolomide in the treatment of an invasive prolactinoma resistant to dopamine agonists. *Pituitary.* 2007;10:81–86.
307. McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:226–233.
308. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med.* 1985;312:1364–1370.
309. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med.* 1994;121:473–477.
310. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary.* 2001;4:179–185.
311. Glezer A, Jallad RS, Machado MC, Fragoso MC, Bronstein MD. Pregnancy and pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.* 2016;41:341–350.
312. Colao A, Abs R, Barcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:66–71.
313. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:372–379.
314. Laws Jr ER, Fode NC, Randall RV, Abboud CF, Coulam CB. Pregnancy following transsphenoidal resection of prolactin-secreting pituitary tumors. *J Neurosurg.* 1983;58:685–688.

Prolactin

In Health and Disease

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY,
14th EDITION
ISBN: 978-0-323-55596-8
Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

8

Pituitary Physiology & Diagnostic Evaluation
Physiology and Disorders of Pituitary
Prolactin

Ursula Kaiser & Ken Ho

9

Pituitary Masses & Tumors
Prolactin-Secreting Adenomas

Shlomo Mesmed

Translated by:
M H Hedayati Omami, MD
Internist
Endocrinologist
Spring 1399