

# Čo bolo príčinou primárnej amenorey?

MUDr. Eva Vitáriušová, PhD., doc. MUDr. Ľudmila Košťálová, CSc.

2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Opisujeme prípad 15 a ¾-ročného obézneho dievčaťa s bolesťami hlavy, primárnou amenoreou a galaktoreou. Laboratórne bola nameraná vysoká hladina prolaktínu, na MRI mozgu bol nález mikroadenómu – prolaktinóm hypofýzy. Prolaktinómy sú v detskom veku zriedkavé tumory adenohipofýzy. U dievčat prevládajú mikroadenómy s prevažne hormonálnou symptomatológiou. U chlapcov sa častejšie vyvíjajú makroadenómy. Cieľom liečby agonistami dopamínových receptorov je primeraný pubertálny vývoj, normalizácia gonádnych funkcií, fertility a zmenšenie masy tumoru.

**Kľúčové slová:** primárna amenorea, galaktorea, hyperprolaktinémia, prolaktinóm.

## What was the cause of primary amenorrhea?

We report a case of almost 16 years old girl with headache, primary amenorrhea and galactorrhea. High levels of prolactine were present, MRI scan revealed pituitary microadenoma – prolactinoma. Prolactinomas are rare pituitary adenomas in children. Microadenomas are seen more often in girls, predominantly with hormone symptomatology. The boys are more likely to develop macroadenomas. The aim of treatment with dopamine agonists is to decrease tumor size and restore gonadal function.

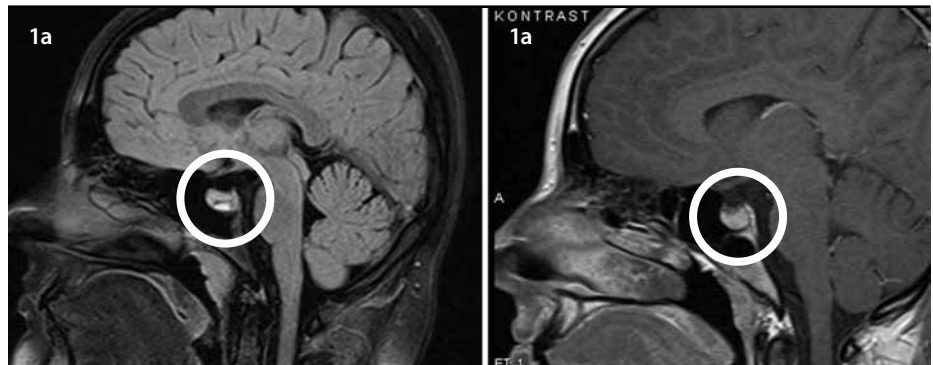
**Key words:** primary amenorrhea, galactorrhea, hyperprolactinemia, prolactinoma.

Pediatr. prax, 2014, 15(3): 123–125

## Kazuistika

15 a ¾-ročné dievča bolo v auguste 2010 odoslané do endokrinologickej ambulancie 2. detskej kliniky LF UK a DFNSP pre galaktoreu a primárnu amenoreu. Z ťažkostí dominovali bolesti hlavy, ktoré trvali približne rok, pričom vyšetrením očnému pozadia sa nenašli známky mestnania papíl zrakového nervu ako prejav intrakraniálnej hypertenzie. Galaktorea trvala 1,5 roka, vo svojom veku ešte nemala menarché, udávala len špinenie. V rajónovej endokrinologickej ambulancii, kde bola pre tieto ťažkosti odoslaná, jej bola stanovená hladina prolaktínu, ktorá bola zvýšená. V objektívnom náleze pri vyšetrení bola pacientka obézna (SDS BMI 3,62), so striami na bruchu a stehnách, s pokročilým, veku primeraným pubertálnym vývojom – Tanner 4 a s galaktoreou z ľavého prsníka. Laboratórne sme potvrdili eutyroidný stav, nízke hladiny gonádotropínov pri pokročilej puberte a predovšetkým extrémne vysoké hodnoty prolaktínu – 500 ng/ml (norma od 4,79 do 23,3 ng/ml). Sonograficky bol uterus primeranej veľkosti, avšak ovárá boli menšie s drobnými folikulami na oboch stranách. Doplnili sme magnetickú rezonanciu (MRI) mozgu s nálezom **hemoragického mikroadenómu** ľavého krídla hypofýzy so solídnym komponentom do 4 mm a hemoragickým komponentom 8 x 5 mm s deviaciou infundibula doprava (obrázok 1a). Začali sme liečbu agonistom dopamínových receptorov – bromokriptínom (Parlodel). S cieľom lepšej znášanlivosti liečby sme u našej pacientky zvolili schému s postupne sa zvyšujúcim dávkovaním

**Obrázok 1.** Vstupné MRI vyšetrenie mozgu v októbri 2010 (1a) a MRI vyšetrenie pred ukončením sledovania v októbri 2013 (1b).



vaním medikácie. Začali sme s dávkou 0,625 mg denne. Toto množstvo sa v priebehu 14 dní zvýšilo dvoj- a trojnásobne s dobrou toleranciou, až po takmer 2 mesiacoch dosiahla dávku 2 x 5 mg denne. Po 6 mesiacoch terapie bola liečená maximálnou dávkou bromokriptínu – 2 x 7,5 mg denne. Uvedený terapeutický plán tolerovala bez subjektívnych ťažkostí. Galaktorea ustúpila medzi 3. a 4. mesiacom a menarché sa manifestovalo necelých 6 mesiacov od začatia liečby. Jej cyklus bol spočiatku nepravidelný, neskôr sa spontánne upravil. Laboratórne sme v období 6 až 8 mesiacov od začatia liečby zaznamenali postupne klesajúce až fyziologické hladiny prolaktínu. Mikroadenóm mal na kontrolnom MRI mozgu, po približne 6 mesiacoch od začatia liečby, tendenciu zmenšovať sa. Tento priaznivý terapeutický efekt bol prerušený nespôsobnosťou pacientky. Asi 1,5 roka od začatia terapie z neznámych dôvodov liečbu svojvoľne vynechala, čo malo za následok rozvoj sekundárnej amenorey

a laboratórny vzostup hladiny prolaktínu. Po opätovnom užívaní terapie sa hladiny prolaktínu, ako aj menštruačný cyklus znormalizovali. Po 20 mesiacoch liečby sa na kontrolnom MRI mozgu zobrazila opäť regresia mikroadenómu a po 3 rokoch liečby adenóm úplne vymizol (obrázok 1b). Vplyv dávky bromokriptínu na hladiny prolaktínu znázorňuje graf 1. Dnes je dievča bez akýchkoľvek subjektívnych ťažkostí, na plnej liečbe bromokriptínom, s fyziologickými hladinami prolaktínu a v starostlivosti endokrinológa pre dospelý vek.

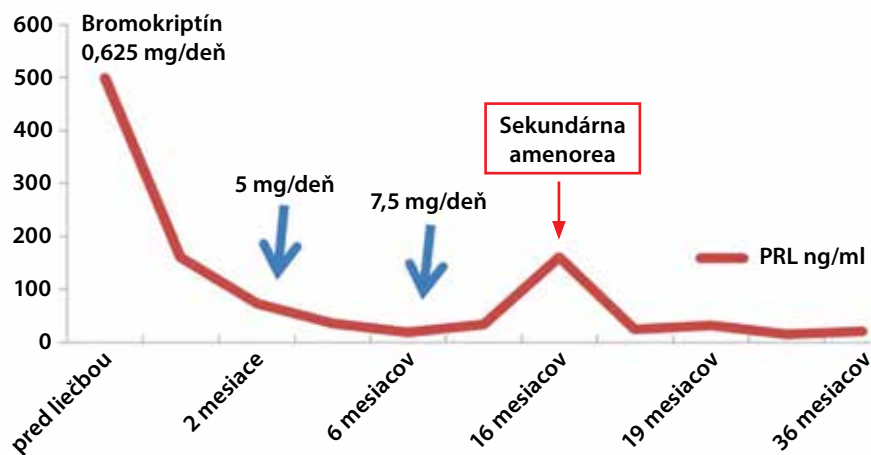
## Diskusia

Prolaktín je hormón, polypeptid, secerovaný laktotrofnými bunkami predného laloka hypofýzy. Jeho sekrecia je riadená predovšetkým dvoma faktormi – PRF (prolactin releasing factor) a PIF (prolactin inhibiting factor), pričom pôsobenie PIF je ovplyvnené dopamínom a jeho väzbou na D2 receptory v bunkách hypofýzy (1).

Popri nedostatku dopamínu je jeho sekrécia stimulovaná noradrenálínom, sérotonínom, tyreotropín a gonádotropín uvoľňujúcim hormónom, prostaglandínmi a histamínom. Hormón sa vylučuje v pulzoch a cieľovými orgánmi pre jeho funkciu sú gonády a mliečna žľaza (2). K nárastu hladiny prolaktínu vedie dráždenie bradaviek pri dojení a sexuálnom styku, fyzický a psychický stres (1). Vyššie hladiny sú taktiež pozorované počas REM fázy spánku a u žien počas puberty a menštruačného cyklu vplyvom hladiny estrogénov (2). Hladina prolaktínu dosahuje u žien bežne 25 ng/ml v období ovulácie, u mužov by nemala hodnota prevyšovať 17 ng/ml (1). Hyperprolaktinémia by mala byť potvrdená minimálne dvoma odbermi v ranných hodinách bez stresových podmienok a to z kanyly zavedenej v periférnej žile (3). Prehľad fyziologických a patologických stavov, ktoré vedú k hyperprolaktinémii sumarizuje tabuľka 1.

**Prolaktinómy** sú adenómy vychádzajúce z laktotrofných buniek adenohipofýzy produkujúce nadmerné množstvo tohto hormónu (4, 5). Ich prevalencia je 1 : 1 000 v celkovej populácii (3, 6), najvyššia frekvencia je opísaná u žien medzi 2. a 5. dekadou života (3, 6, 7). U detí a adolescentov predstavujú 50 % všetkých adenómov hypofýzy, ktoré tvoria približne 2 %-ný podiel na všetkých intrakraniálnych expanziách (3, 7). Rozlišujeme mikroprolaktinómy s priemerom do 10 mm, expanzie s veľkosťou nad 10 mm sú považované za makroprolaktinómy a sú zväčša asociované s vysokými hodnotami prolaktinómu (5). Táto korelácia však nie je pravidlom (4). Klinické príznaky závisia od pohlavia a veku pacienta. U dievčat aj chlapcov sa manifestuje hypogonádotropný hypogonadizmus s oneskoreným nástupom puberty (7). Tento jav býva častejší u dievčat – 48 % prípadov, zatiaľ čo u chlapcov sa vyskytujú 27 % postihnutých (3, 4, 6). Galaktorea sa vyskytuje u približne 30 – 50 % dievčat, u dospelých žien dokonca u viac ako 80 % (3). Hlavným príznakom u nich býva primárna alebo sekundárna amenorea, poruchy menštruačného cyklu, v staršom veku sa pridružujú poruchy fertility. U chlapcov je symptomatológia prolaktinómov o niečo odlišnejšia, vzhľadom na vyššiu frekvenciu výskytu makroadenómov. Okrem oneskorenej puberty a u mužov erektilnej dysfunkcie, dominujú bolesti hlavy, poruchy vízu, v závažných prípadoch príznaky intrakraniálnej hypertenzie (3). Gynekomastia je u chlapcov spojená v 50 – 70 % prípadov s galaktoreou, je však potrebné odlišiť fyziologickú, pubertou podmienenú benígnu gynekomastiu (3). Na rozdiel od iných tumorov

**Graf 1.** Závislosť hladiny prolaktínu od terapeutickej dávky bromokriptínu



**Tabuľka 1.** Etiológia hyperprolaktinémie (podľa 4)

<b>Fyziologické stavy</b>	stres, spánok, laktácia, tehotenstvo, pohlavný styk, nadmerná fyzická aktivita
<b>Farmakologicky navodená hyperprolaktinémia</b>	anestetiká, antikonvulzíva, antihistaminiká antihypertenzíva – verapamil, agonisty cholinergických receptorov, blokátory dopamínových receptorov, inhibítory syntézy dopamínu, estrogény, kontraceptíva tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, neuroleptiká – L Dopa, reserpin, risperdal, amisulpirid, risperidon, clozapin
<b>Patologické stavy</b>	poškodenie hypotalamohypofyzárnej stopky: granulómy, ožiarenie, cysta Rathkeho puzdra, infiltrácie tumory: kraniofaryngeóm, germinóm, hypotalamické metastázy, meningeóm, supraselárne masy ochorenia hypofýzy: akromegália, paraselárna masa, lymfocytárna hypofyzitída, makroadenómy, prolaktinómy, poškodenie traumou, ožiareními systémové ochorenia: cirhóza, chronická renálna insuficiencia, primárna hypotyreóza, epilepsia, syndróm polycystických ovárií

hypotalamohypofyzárnej oblasti, prolaktinómy nevedú u detí k poruche rastu (3, 7). Je však nevyhnutné zdôrazniť, že akýkoľvek proces utláčajúci stopku adenohipofýzy (kraniofaryngeóm, granulomatózne infiltrácie, supraselárne masy) môže blokádou pituitárnych dopamínových receptorov vyvolať inhibičný vplyv dopamínu na sekréciu prolaktínu a zapríčiniť tak symptomatickú hyperprolaktinémii (3, 4). Diagnostika intrakraniálnej expanzie sa opiera predovšetkým o zobrazovacie vyšetrenie CNS a to najlepšie magnetickou rezonanciou. Tá spoľahlivo odhalí prolaktinómy akejkoľvek veľkosti, ale aj iné tumory hypotalamohypofyzárnej oblasti, ktoré vedú ku kompresii stopky a jej dôsledkom na vyplavenie prolaktínu (3). U približne 10 % dospeljej populácie nachádzame na MRI obraze klinicky nemé mikroadenómy, vtedy hovoríme o incidentalómoch (3).

Hyperprolaktinémia však môže sprevádzať aj **iné patologické stavy**. Nedostatočne liečená, a teda nekompenzovaná primárna hypotyreóza, vedie k dlhotrvajúcej nadprodukcii TSH a hyperplázii hypofýzy. Tento stav následne

imituje tumor hypofýzy so svojimi dôsledkami na uvoľnenie prolaktínu (4, 8). Z celkových ochorení je potrebné vylúčiť renálnu insuficienciu, pri ktorej pozorujeme miernu hyperprolaktinémii v dôsledku porušenej obličkovej degradácie tohto hormónu a poruchy jeho centrálnej regulácie (4). Tranzitória hyperprolaktinémia často sprevádza užívanie niektorých liekov (tabuľka 1). Medzi takéto patria predovšetkým psychofarmaká. U menšej časti pacientov sa nevyvinú žiadne príznaky, avšak väčšina z nich býva symptomatická (2). V konečnom dôsledku môže byť hyperprolaktinémia spôsobená vznikom dimerických až makroforiem prolaktínu v cirkulácii (9). Obrovská molekula prolaktínu má redukovanú biologickú aktivitu, pacienti sú asymptomatickí (10, 11).

Cieľom **liečby** hyperprolaktinémie je normalizácia priebehu puberty, úprava gonadálnych funkcií, fertility a v neposlednom rade zmenšenie tumoróznej masy adenohipofýzy. V tejto indikácii sa využívajú agonisty dopamínových receptorov, ktoré väzbou na D2 dopamínové receptory v laktotrofných bunkách hypofýzy uplatňujú

jeho inhibičný vplyv na syntézu prolaktínu (6). Bromokriptín blokuje syntézu prolaktínu vyššie zmieneným mechanizmom, navyše spôsobuje inhibíciu mitózy a rast laktotrofných buniek (3). Tento efekt je potencionovaný indukciou perivasikulárnej fibrózy a nekrózy buniek, finálne tak dochádza k zmenšeniu tumoróznej masy (3). Nežiaduce účinky, hlavne nauzea a vracanie, bývajú pomerne časté, preto je vhodné, ak je celková terapeutická dávka (2,5 – 15 mg/deň) dosiahnutá v postupne sa zvyšujúcej schéme podľa jej tolerancie pacientom (3). Kabergolín má dlhý biologický polčas a pomalé uvoľňovanie z tkaniva hypofýzy, čo umožňuje dávkovanie na týždennú bázu (0,5 – 3,5 mg/týždeň) a zmiernenie nežiaducich účinkov, predovšetkým ortostatickej hypotenzie (3, 4, 6). S ostatnými preparátmi, ako sú pergolid a quinagolid, sú u detí limitované skúsenosti (3). Efekt použitia agonistov dopamínových receptorov býva dobrý. Normalizácia hyperprolaktinémie sa opisuje u 71 % pacientov dospelého veku, zmenšenie tumoróznej masy až u 80 % z nich (3). Podobné terapeutické úspechy sú referované aj v skupine adolescentov včítane nástupu menarché u žien v tomto veku (7, 12). Liečba je dlhodobá, riziko recidívy po jej ukončení je od 26 do 69 % prípadov (4). Počas liečby je nutné pravidelne sledovať hladiny pro-

laktínu a zobrazovacími vyšetreniami veľkosť tumoru. Rast mikroprolaktinómu je zriedkavý (4). V prípadoch farmakorezistentných adenómov je indikovaný neurochirurgický zákrok (1, 9, 12), zriedkavo rádioterapia (3, 4).

### Záver

Každá hyperprolaktinémia by mala byť overená opakovaným odberom bez stresujúcich podmienok. Ak sa potvrdí symptomatická hyperprolaktinémia, je potrebné po vylúčení renálnej insuficiencie a primárnej hypotyreózy doplniť MRI mozgu. Liekom prvej voľby hyperprolaktinémie, aj v prípade prolaktinómu, sú agonisty dopamínových receptorov. Liečba je dlhodobá a vyžaduje spoluprácu pacienta, v opačnom prípade dochádza k recidíve ťažkostí a laboratórnemu vzostupu prolaktínu, tak ako referuje naša kazuistika.

### Literatúra

1. Lopatková M, Bezecký J, Lauko L. Hyperprolaktinémia ako nežiadúci efekt liečby neuroleptikami. *Psychiatrie pre prax*. 2003;4:174–176.
2. Ali J, Khemka M. Hyperprolactinemia: Monitoring children on long-term risperidone. *Current Psychiatry*. 2008;7:64–72.
3. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, et al. Prolactinoma in Children and Adolescents. *Horm Res*. 2009;72:197–205.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine So-

ciety Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:273–288.

5. Kreze A st. Klinika endokrinných chorôb ovárií. 460 – 474. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I. *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava: Academic Electronic Press; 2004: 910.
6. Vroone L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:651–62.
7. Colao A, Loche S, Cappa M, et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2777–2780.
8. Baranowski E, Högl W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:537–542.
9. Tütüncüler F, Darendeliler F, Aygün M, et al. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: a cause of hyperprolactinemia. *Turk J Pediatr*. 2006;48:143–147.
10. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:633–643.
11. Kubo T, Furujo M, Mori S, et al. An infant case of macroprolactinemia with transient idiopathic central precocious puberty. *Endocr J*. 2007;54:825–828.
12. Eren E, Yapıcı S, Cakir ED, et al. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3:65–69.



**MUDr. Eva Vitáriušová, PhD.**  
2. detská klinika LF UK a DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
vitariusova@dfnsp.sk