

Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie

Greisa Vila

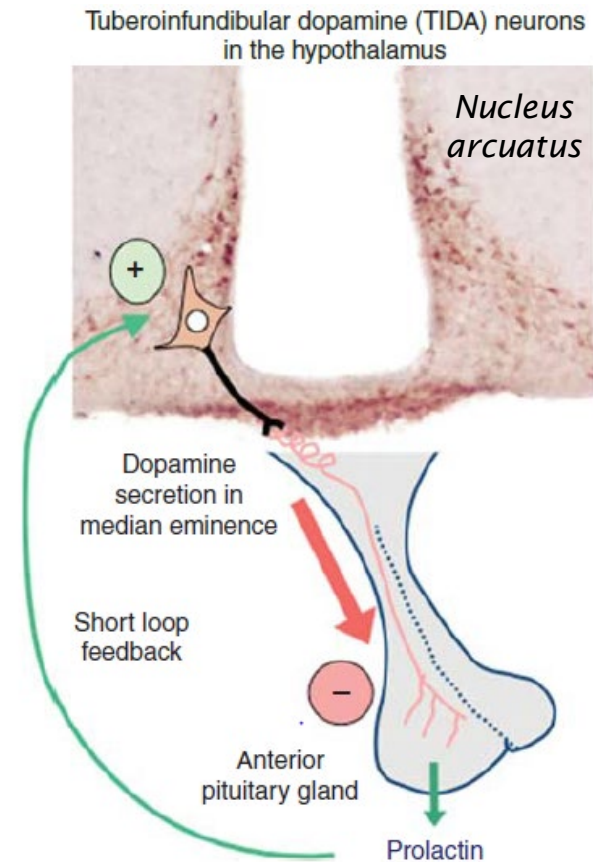
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Medizinische Universität Wien

Wie wird Prolaktin reguliert?

Prolaktin wird kontinuierlich durch Dopamin inhibiert

Dopamin = Prolactin-Release-Inhibiting-Hormon

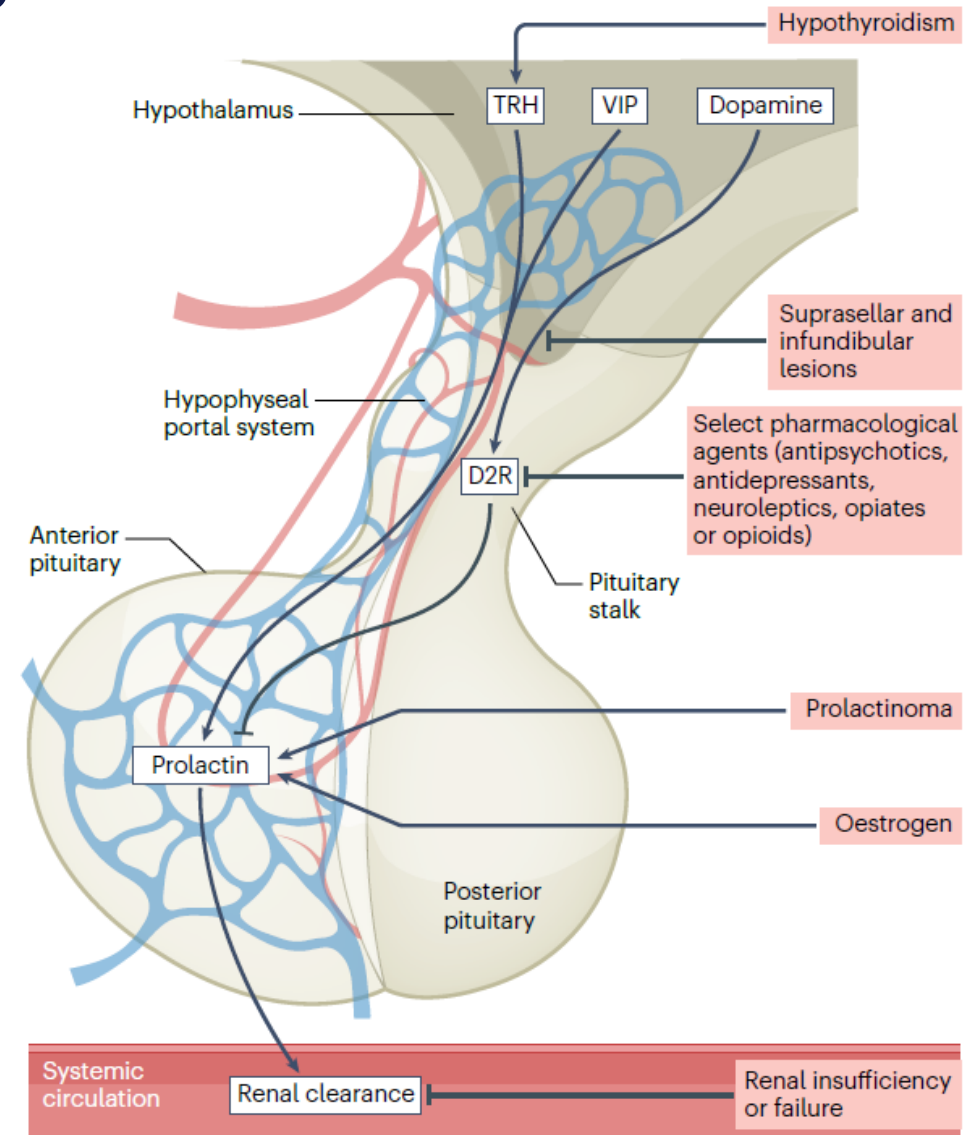


Grattan DR. J Endocrinol 2015;226:T101

Wie wird Prolaktin reguliert?

Erhöht durch:

- Stress
- Andere Hormone (TRH, VIP, E2)
- Hypophysenstiel-Probleme
- Medikamente
- Erkrankungen: CNI, Leberzirrhose, Malnutrition, Anorexie



Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol 2023 Dec;19:722-740

Ätiologie der Hyperprolaktinämie

Physiological

Pregnancy; breast or nipple stimulation; stress; sleep; coitus; exercise.

Pathological

Hypothalamic-pituitary stalk damage

Adenomas; craniopharyngioma; Rathke's cleft cyst; suprasellar pituitary mass extension; meningioma; dysgerminoma; hypothalamic or pituitary metastases; granulomatous disorders; infiltrations; pituitary and/or brain irradiation; intracranial hypotension; trauma (pituitary stalk section, sellar surgery, severe head injury).

Pituitary

Prolactinoma; acromegaly; macroadenoma (compressive); idiopathic; plurihormonal adenoma; lymphocytic hypophysitis; parasellar mass.

Non-pituitary disorders

Ectopic prolactin secretion; primary hypothyroidism; chronic renal failure; cirrhosis; pseudocyesis; epileptic seizures; malnutrition; anorexia nervosa; chest (neurogenic, chest wall trauma, piercings, surgery, herpes zoster).

Genetic

Inactivating mutation in the gene encoding prolactin receptor (*PRLR*).

Pharmacological

Dopamine receptor blockers

Phenothiazines (chlorpromazine, perphenazine); butyrophenones (haloperidol); thioxanthenes; metoclopramide; domperidone; alizapride.

Dopamine synthesis inhibitors

α -Methyldopa.

Catecholamine depleters

Reserpine.

Cholinergic agonists

Physostigmine.

Antihypertensives

Labetalol; reserpine; verapamil.

H₂ antihistamines

Cimetidine; ranitidine.

Oestrogens

Oral contraceptives (controversial, see discussion in text).

Anticonvulsants

Phenytoin.

Neuroleptics

Chlorpromazine; risperidone; promazine; promethazine; trifluoperazine; fluphenazine; butaperazine; perphenazine; thiethylperazine; thioridazine; haloperidol; pimozide; thiothixene; molindone.


Opiates and opiate agonists

Heroin; methadone; apomorphine; morphine.

Antidepressants

Tricyclic antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors.

Consensus statement

 Check for updates

Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

Abstract

This Consensus Statement from an international, multidisciplinary workshop sponsored by the Pituitary Society offers evidence-based graded consensus recommendations and key summary points for clinical practice on the diagnosis and management of prolactinomas. Epidemiology and pathogenesis, clinical presentation of disordered pituitary hormone secretion, assessment of hyperprolactinaemia

Sections

Introduction

Methods

Background

Clinical presentation

Initial assessment

Consensus
Workshop:

36 Experten aus
13 Ländern

Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol
2023 Dec;19:722-740

Ätiologie der Hyperprolaktinämie

Physiological

Pregnancy; breast or nipple stimulation; stress; sleep; coitus; exercise.

Pathological

Hypothalamic-pituitary stalk damage

Adenomas; craniopharyngioma; Rathke's cleft cyst; suprasellar pituitary mass extension; meningioma; dysgerminoma; hypothalamic or pituitary metastases; granulomatous disorders; infiltrations; pituitary and/or brain irradiation; intracranial hypotension; trauma (pituitary stalk section, sellar surgery, severe head injury).

Pituitary

Prolactinoma; acromegaly; macroadenoma (compressive); idiopathic; plurihormonal adenoma; lymphocytic hypophysitis; parasellar mass.

Dopamine synthesis inhibitors

α -Methyldopa.

Catecholamine depleters

Reserpine.

Cholinergic agonists

Physostigmine.

Antihypertensives

Labetalol; reserpine; verapamil.

H₂ antihistamines

Cimetidine; ranitidine.

Oestrogens

Oral contraceptives (controversial, see discussion in text).

Bei Prolaktin < 5xULN wird eine Laborkontrolle empfohlen

strong

anorexia nervosa; chest (neurogenic, chest wall trauma, piercings, surgery, herpes zoster).

Genetic

Inactivating mutation in the gene encoding prolactin receptor (*PRLR*).

Pharmacological

Dopamine receptor blockers

Phenothiazines (chlorpromazine, perphenazine); butyrophenones (haloperidol); thioxanthenes; metoclopramide; domperidone; alizapride.

Neuroleptics

Chlorpromazine; risperidone; promazine; promethazine; trifluoperazine; fluphenazine; butaperazine; perphenazine; thiethylperazine; thioridazine; haloperidol; pimozide; thiothixene; molindone.

Opiates and opiate agonists

Heroin; methadone; apomorphine; morphine.

Antidepressants

Tricyclic antidepressants; selective serotonin reuptake inhibitors.

Klinische Präsentation der Hyperprolaktinämie

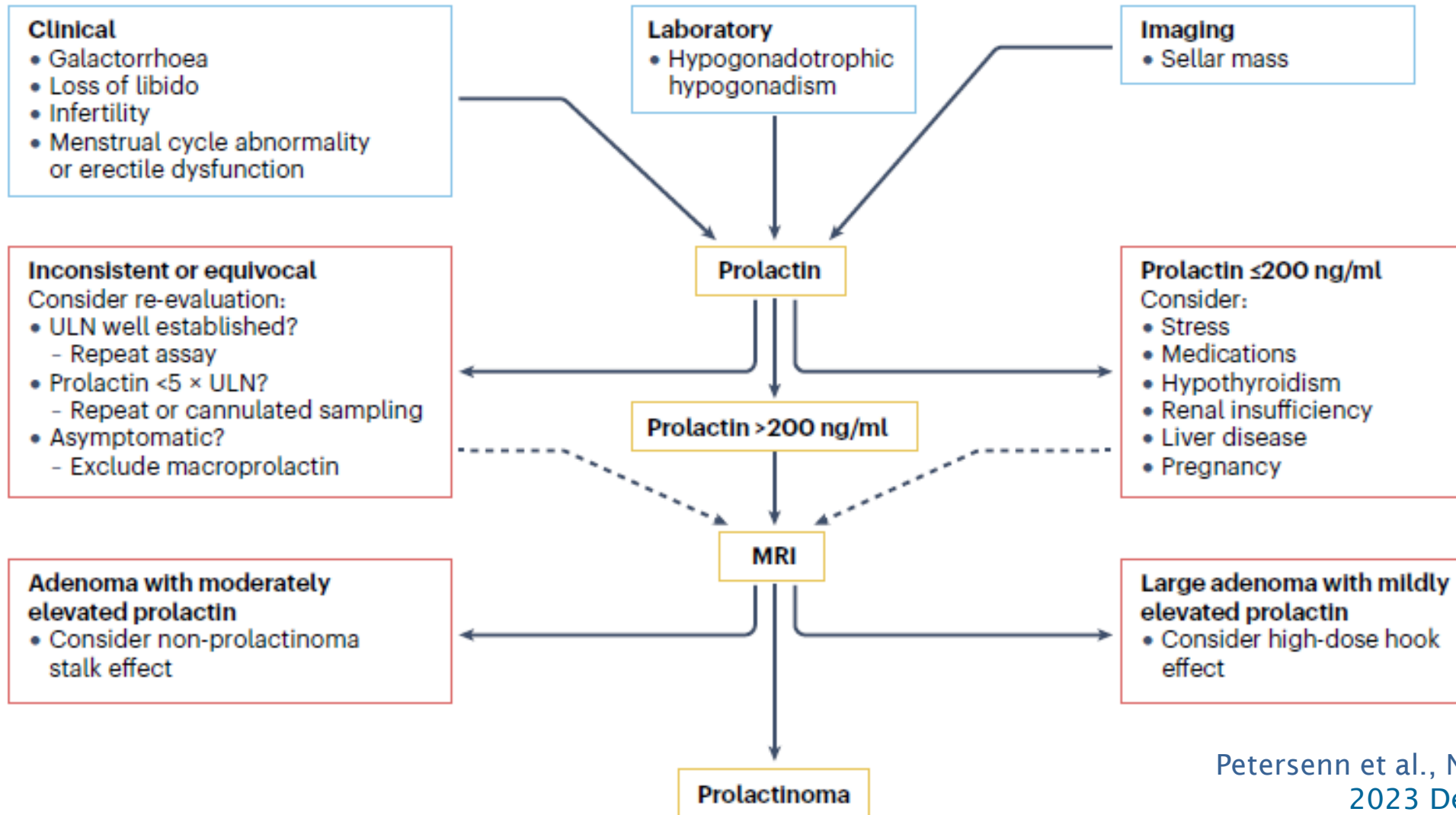
Screening-Empfehlungen: Wann soll Prolaktin bestimmt werden?

- Bei allen Patienten mit Hypophysenadenomen **strong**
- Bei nichtphysiologischer Galaktorrhoe **strong**
- Bei Libidoverlust, Infertilität, Zyklusstörungen/sekundärer Amenorrhoe bei Frauen **strong**
- Bei erektiler Dysfunktion, hypogonadotroper Hypogonadismus bei Männern **strong**

Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol 2023 Dec;19:722-740

Hyperprolaktinämie: Diagnose Algorithmus

Prolaktinom: Diagnose Algorithmus



Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol
2023 Dec;19(12):722-740

Kasuistik I: Frau X. 25 Jahre

Gewichtszunahme, Zyklusstörungen

Hormonbefunde (aus Serum)

Prolaktin	*+	77.50	ng/ml	5.18 - 26.53
Prolaktin nach PEG Fällung*	+	21.9	ng/ml	3.76 - 16.52

TSH 19 µU/ml (Normbereich 0.27 - 4.2),

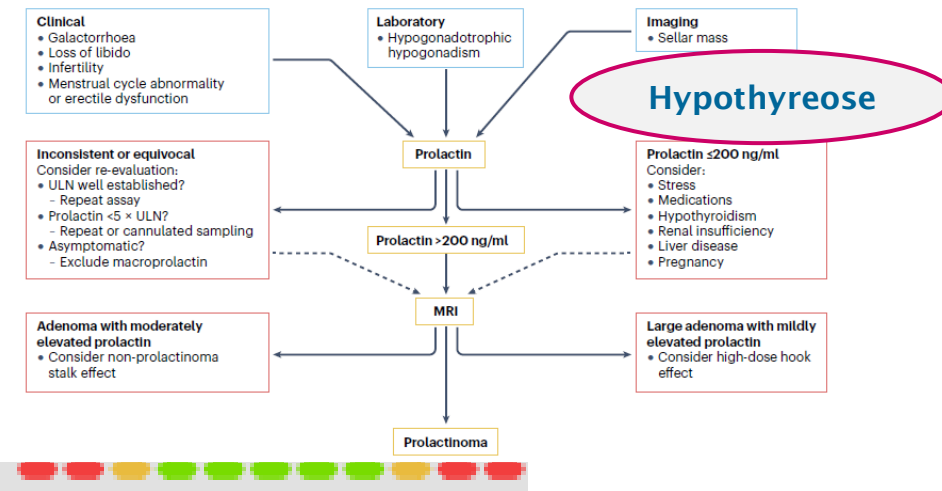
Freies T4 0,97 (Normbereich 0.93 - 1.71)

TG-AK und TPO AK erhöht, TRAK negativ

Sonographisch inhomogene echoarme Schilddrüse passend zur Autoimmunthyroiditis

➤ Diagnose: Latente Hypothyreose beim serologischen und sonographischen Hinweis auf Autoimmunthyroiditis

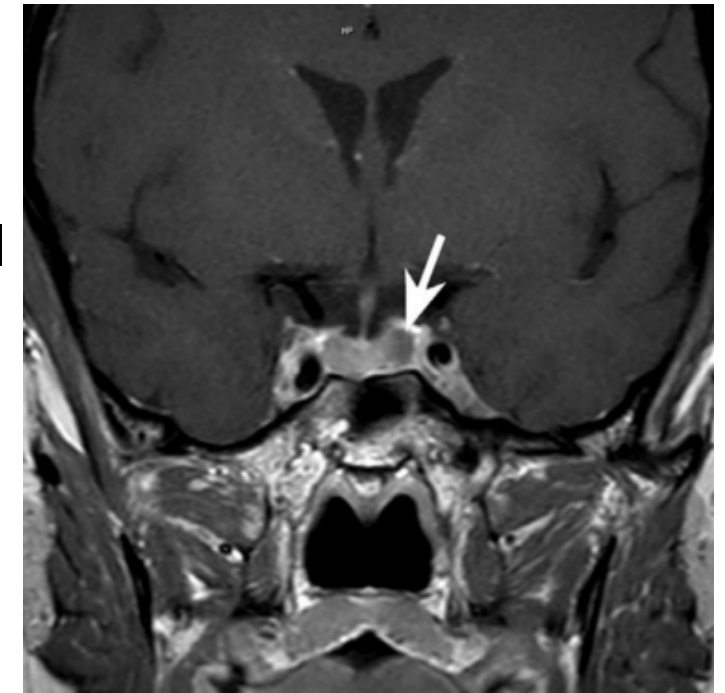
➤ Prolaktin normalisiert sich nach Thyroxin-Substitution



Kasuistik II: Frau A. 21 Jahre

- Vorstellung bei Hypophysenmikroadenom, Prolaktin 56 ng/ml
- Kein Zyklus seit 2 Jahren, Hormonspirale
- Sportlerin, spontane Rippenfraktur

TSH	1.86	0.51 - 4.3	µIU/mL
• Freies T4	1.44	0.76 - 1.66	ng/dL
T4	94	58 - 124	ng/mL
Prolaktin	9.8	4.8 - 23.3	ng/mL
Testosteron	0.36	Frauen 20-50 Jahre (ng/mL) 0.08 - 0.48	
Somatotropin	5.71		ng/mL
IGF-I (Somatomedin-C)	297	111 - 385.3	ng/mL
<i>Detailliertere alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche sind auf unserer Homepage http://www.kimcl.at/ verfügbar.</i>			
Insulin	6.9	2.6 - 24.9	µIU/mL
Adrenocorticotropes Hormon	26	7.2 - 63.6	pg/mL Für Blutabnahmen zwischen 7:00 - 10:00
Cortisol im Serum	13.7	Morgen (6:00 bis 10:00 Uhr):	
		6.24 - 18.0 µg/dL	
		Abend (16:00 bis 20:00 Uhr):	
		2.69 - 10.4 µg/dL	



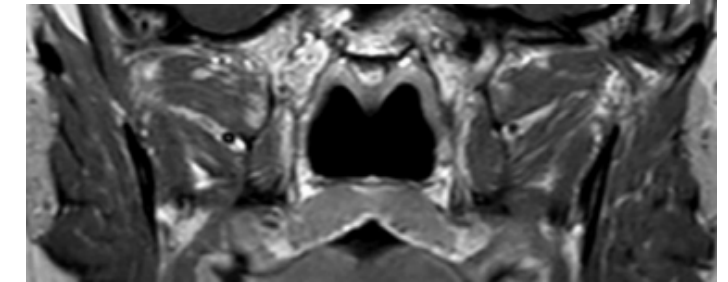
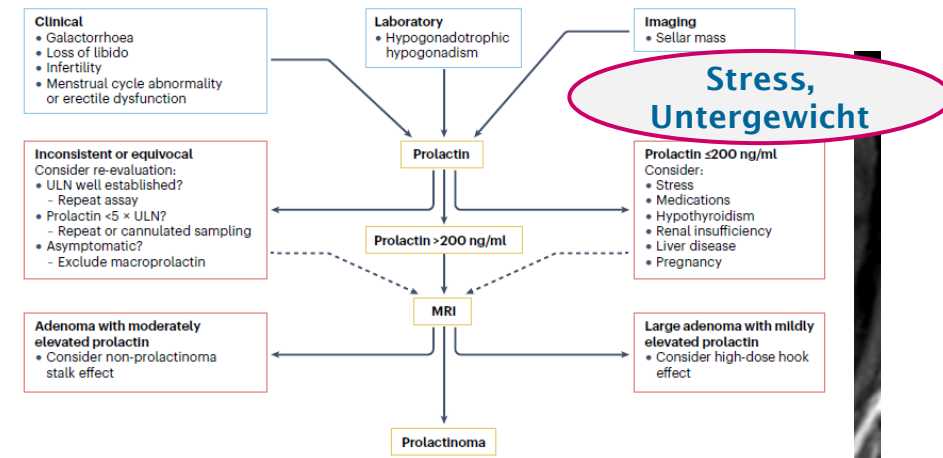
Coronare T1w
3 mm Adenoma

Kasuistik II: Frau A. 21 Jahre

- Vorstellung bei Hypophysenmikroadenom, Prolaktin 56

CAVE: Differentialdiagnose der
Hyperprolaktinämie

Aktuelle Diagnose:
Hormoninaktives Hypophysenmikroadenom
Untergewicht
V.a. partiellen Hypogonadismus
(Untergewicht, Sport)



Coronare T1w
3 mm Adenoma

Das Prolaktinom

Das Prolaktinom: epidemiologische Daten

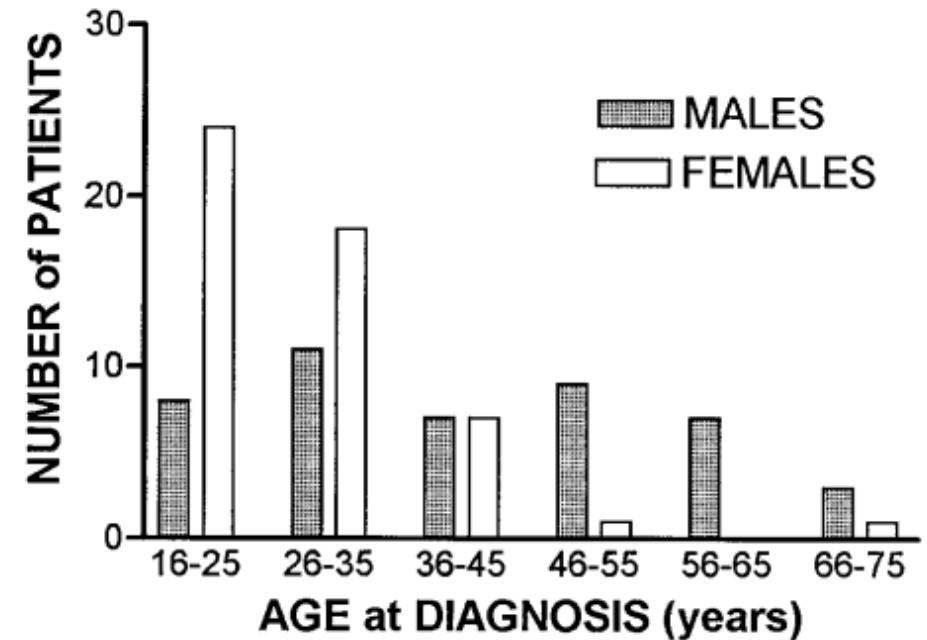
- 50% der Hypophysentumore sind Prolaktinome
- Mikroprolaktinome ($D < 10\text{mm}$) sind häufig und proliferieren selten
- Makroprolaktinome ($D \geq 10\text{mm}$) benötigen engmaschige Kontrollen
- Die Inzidenz ist bei Frauen 3x höher (im Alter von 25-44 sogar 5-10x)

Gender-Unterschiede in der Epidemiologie der Prolaktinome

	Males	Females
Patients (no.)	45	51
Age at diagnosis (yr)	42 ± 2	28 ± 1 ^a
Basal PRL levels (ng/mL)	2789 ± 573	292 ± 74 ^a
Tumor diameter (mm)	26 ± 2	10 ± 1 ^a
Macroadenomas (%)		
All	40/45 (89)	15/51 (29) ^a
≤35 yr old	18/19 (95)	13/42 (31) ^a
Giant adenomas (%)	8/45 (18)	0/51 ^b
Invasive macroadenomas (%)	21/40 (52)	4/15 (27) ^a
BRC-resistant adenomas (%)	11/37 (30)	2/37 (5) ^b

^a $P < 0.001$.

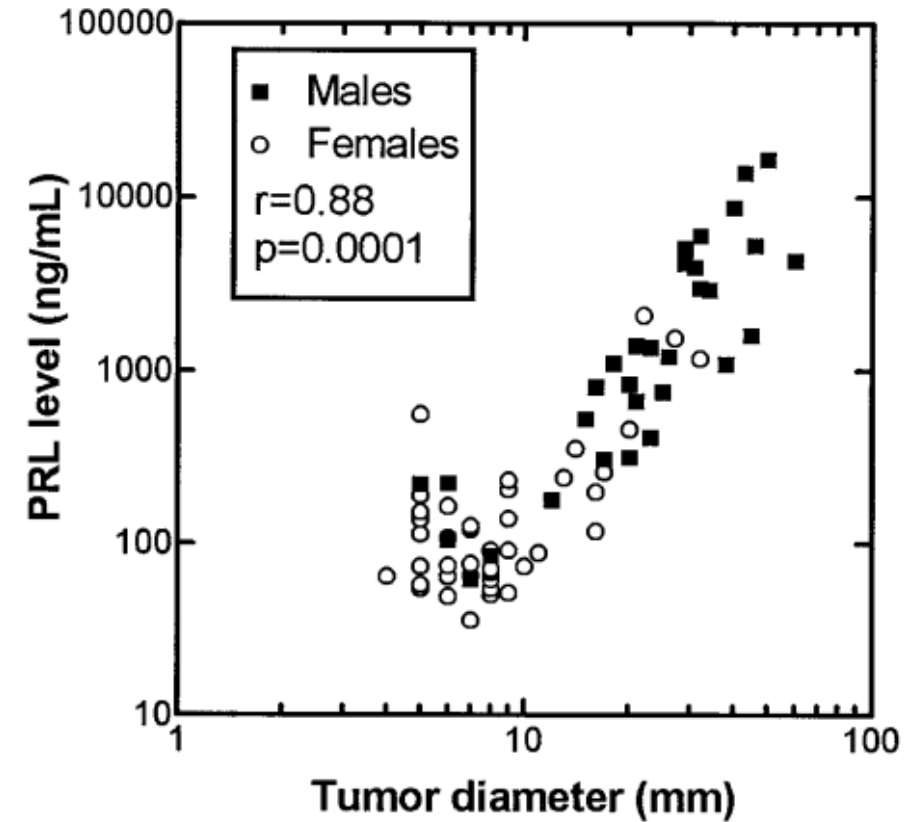
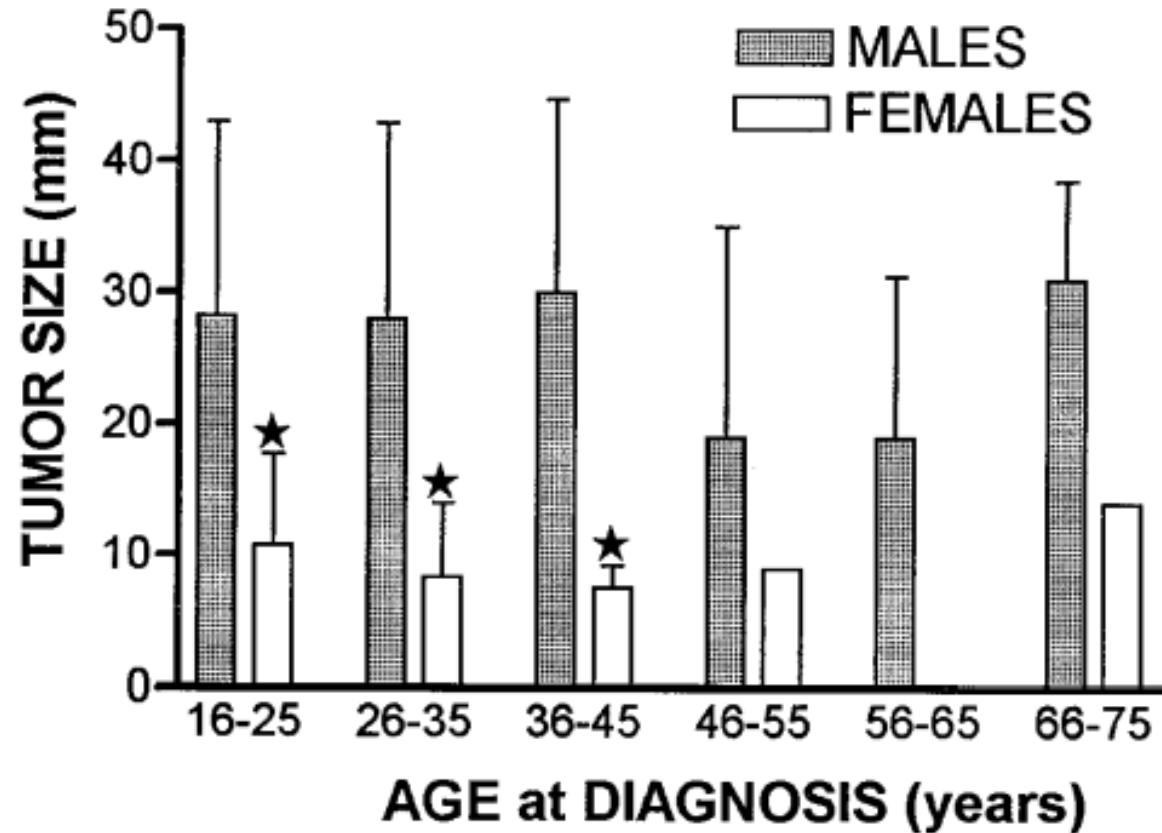
^b $P < 0.01$.



>70% of giant prolactinomas are observed in males
(Almaki et al. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2020)

Delgrange et al. J Clin Endocrinol Metabol. 1998;82:7

Gender-Unterschiede in der Epidemiologie der Prolaktinome



Delgrange et al. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1998;82:7

Aggressive Hypophysenadenome – ESE Survey

	Aggressive pituitary tumour	Pituitary carcinoma	P-Value
Total (n)	125	40	
Age at diagnosis, mean (s.d.)	42.7 (16.2)	44.7 (15.1)	0.51
Gender (n=164)			0.82
Female (n=59)	44 (35.5%)	15 (37.5%)	
Male (n=105)	80 (64.5%)	25 (62.5%)	
Clinical subtype (n=165)			0.018
Clinically functioning (n=97)	72 (57.6%)	25 (62.5%)	
Initially silent becoming functional (n=17)	9 (7.2%)	8 (20.0%)	
Clinically non-functioning (n=51)	44 (35.2%)	7 (17.5%)	
Pathological subtype(s) at last surgery (n=165)			0.14
Corticotroph (n=75)	56 (44.8%)	19 (47.5%)	
Gonadotroph (n=6)	5 (4.0%)	1 (2.5%)	
Somatotroph (n=16)	14 (11.2%)	2 (5.0%)	
Immunonegative (n=24)	21 (16.8%)	3 (7.5%)	
Lactotroph (n=40)	25 (20.0%)	15 (37.5%)	
Thyreotroph (n=4)	4 (3.2%)	0 (0.0%)	

McCormack et al. Eur J Endocrinol 2018;178:265

Molekulargenetik

- *MEN1* germline mutation screening could be considered in patients with a family history of pituitary adenomas and in patients aged <30 years old with macroadenomas (weak).
- Somatic mutation screening should not be routinely performed (strong).

Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol 2023 Dec;19(12):722-740

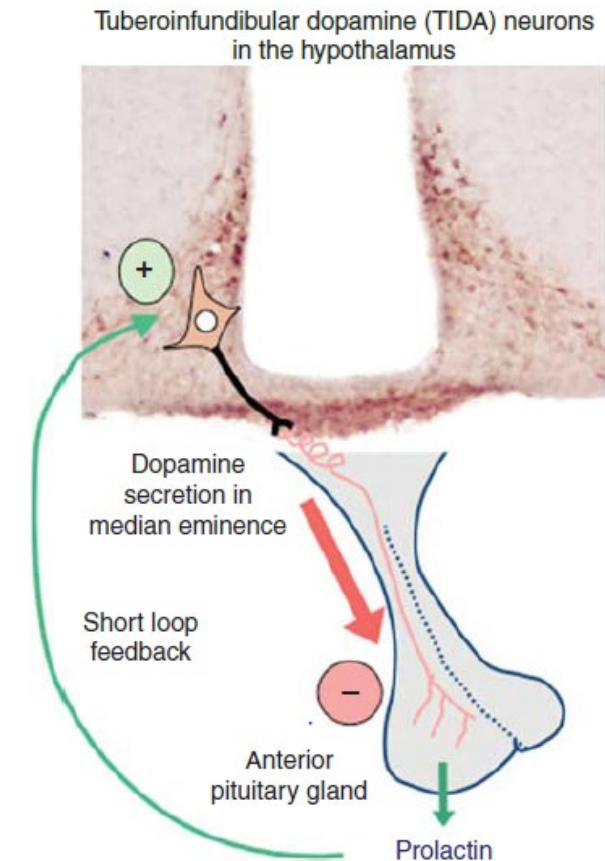
Behandlung

Behandlungsindikationen

- Klinisch-wirksame Hyperprolaktinämie
- Kinderwunsch
- Hypophysenadenom/Prolaktinom

Behandlung mit
Dopaminagonisten:
Cabergolin,
Norprolac, Bromocriptin

Bei Patientinnen mit Mikroprolaktinom, ohne
Kinderwunsch: nur Pille ohne DA kann ausreichend sein



Grattan DR. J Endocrinol 2015;226:T101

Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol 2023 Dec;19(12):722-740

Nebenwirkungen von Dopaminagonisten

- GI-Beschwerden, Schwindel, Müdigkeit
- Neuropsychiatrische NW: Aggression, Gambling, Depression
- Sehr selten Herzklappen-Veränderungen unter hochdosierter Langzeitbehandlung mit DAs
- Wenn starke Wirkung bei Makroprolaktinomen: CSF Rhinorrhoe, Apoplex, Sehstörungen

Start low, go slow
Einnahme spätabends

Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol 2023 Dec;19(12):722-740

Kasuistik 3: Frau N. 21 Jahre

DA Nebenwirkungen

- Vorstellung zur Zweitmeinung, kein Kinderwunsch
- Dysmenorrhoe, Galaktorrhoe, Prolaktin 89 ng/ml, MRI: 3 mm Adenom
- Palpitationen unter Cabergolin (2x1 Tbl/week), Schwindel unter Norprolac, will die Medikation nicht nehmen
- 10 Monate später: MRI: 5-6 mm Adenom, sekundäre Amenorrhoe
- Auswärts wird low dose Cabergolin empfohlen, darunter Palpitationen, Cephalea
- Neurochirurgische Begutachtung: endoselläres Adenom, OP geplant, Erwartung: 85% Remissionsrate

Endoscopic transsphenoidal surgery of microprolactinomas: cure rate based on radiologic criteria

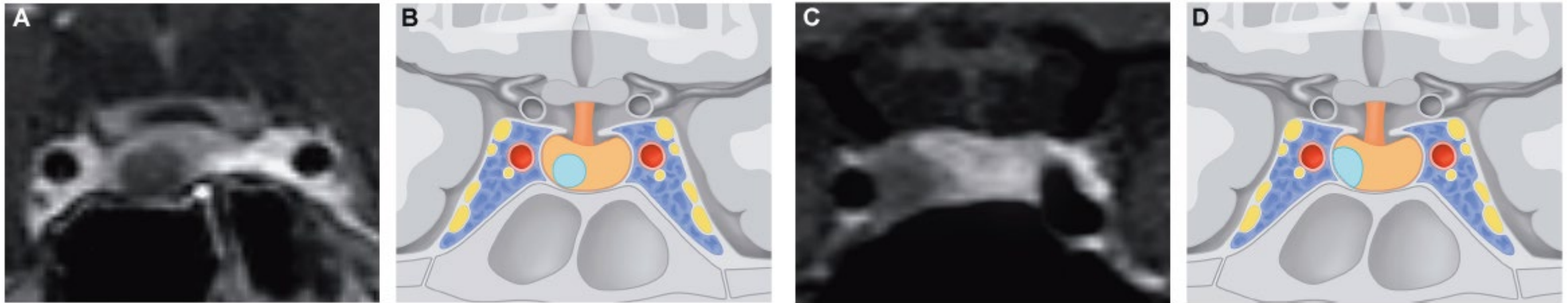
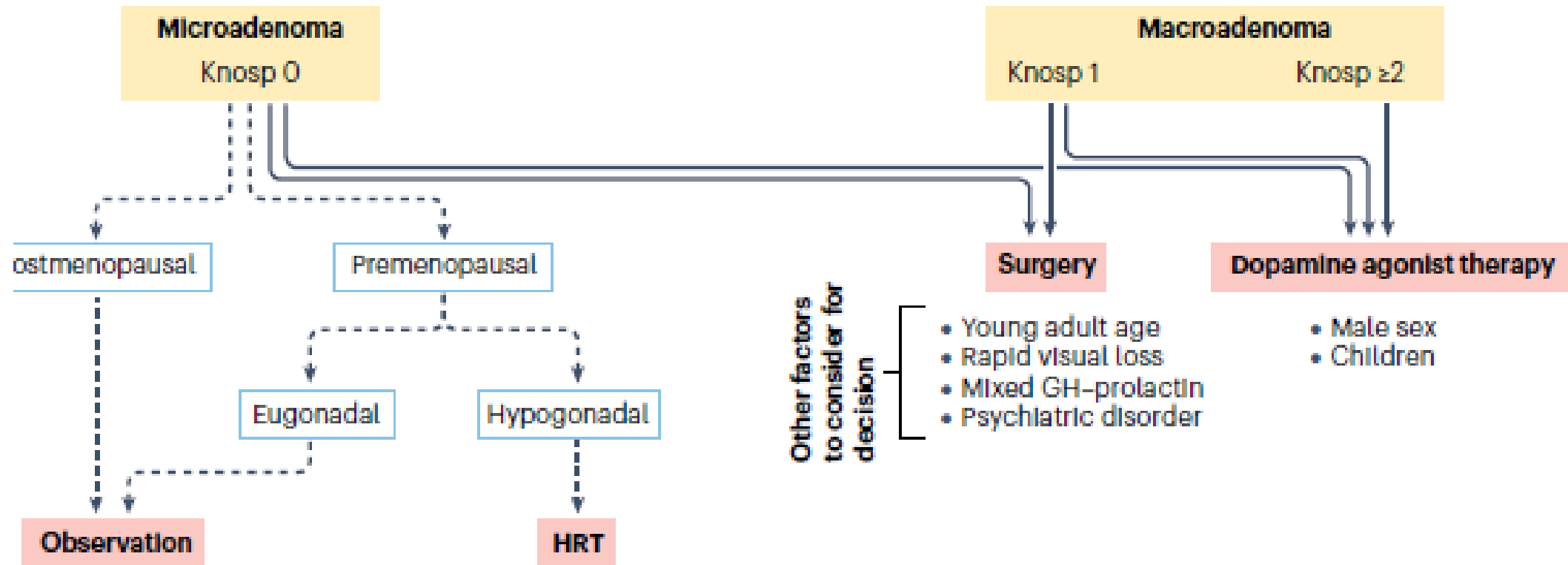


TABLE 2. Postoperative Results

	Group ENC			Group LAT			P
	Mean (range)	Median (IQR)	%	Mean (range)	Median (IQR)	%	
Number of patients	31		52	29		48	NS
Follow-up (yr)	2.7 (0.3-7.3)	1.9 (0.6-4.3)		3.5 (0.3-11.9)	2.5 (1.2-5)		NS
Remission	27		87	13		45	.01
PRL 1st day postoperative	9 (0.3-82)	5.1 (1.4-8)		15 (0.6-61)	7.4 (4.9-22.6)		NS
PRL last control	16 (0.3-148)	10.9 (6-14.8)		38 (0.6-214)	31 (8.1-57.1)		.02
MIB-1 (%)	4.8 (0-25.2)	2.8 (1.6-7.6)		4.1 (0-15.8)	3 (1.2-5.8)		NS

Micko et al. Neurosurgery. 2019 Oct 1;85(4):508-515.

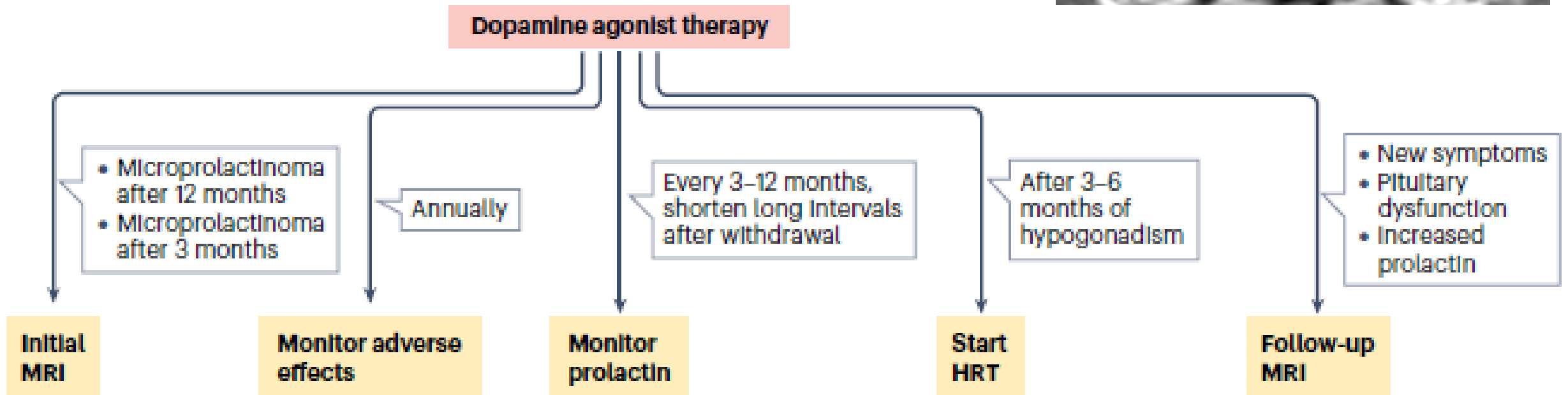
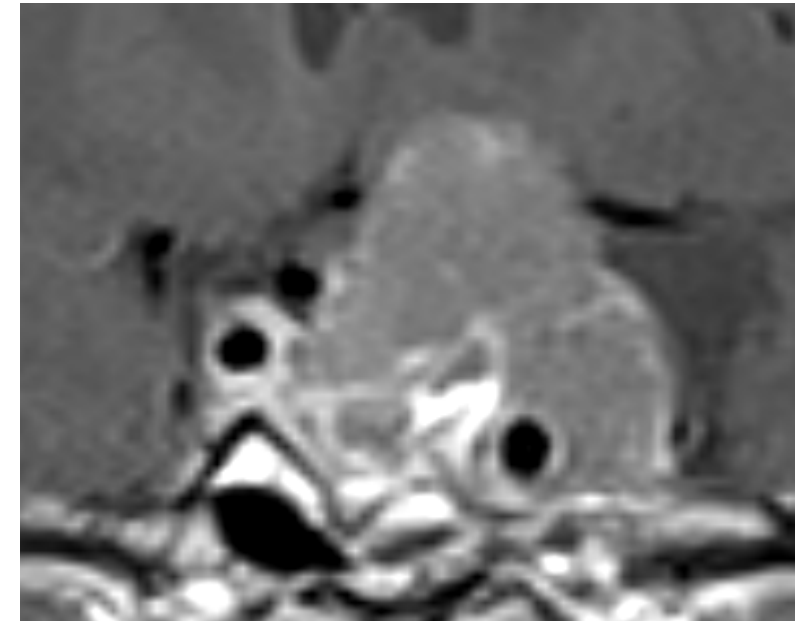
First-line Behandlung der Prolaktinome



Petersenn et al., Nat Rev Endocrinol 2023 Dec;19(12):722-740

Kasuistik 4: Mann, 53 Jahre

- Makroprolaktinom
- Behandlung mit Cabergolin
 - Langsame Dosissteigerung bis Normoprolaktinämie, danach langsame Reduktion



Keine MR Follow-up bei Pat. mit Makroprolaktinomen und normalen Prolaktin Konzentrationen

Sex ratio	63 M/52 F
Mean age at diagnostic (years \pm s.d.)	36.3 \pm 14.9
Mean initial prolactin (ng/mL)	2224 \pm 6839
Mean largest diameter at diagnostic (mm \pm s.d.)	21 \pm 10.6
Mean age at last follow-up (years \pm s.d.)	48.8 \pm 16.1
Mean length of follow up (years \pm s.d.)	9.7 \pm 5.8
Hemorrhagic changes during dopamine agonists treatment	21 (18.2%)
Empty sella turcica at final evaluation	29 (25.2%)

MR follow-up ist bei normalen Prolaktin Konzentrationen nicht mehr notwendig

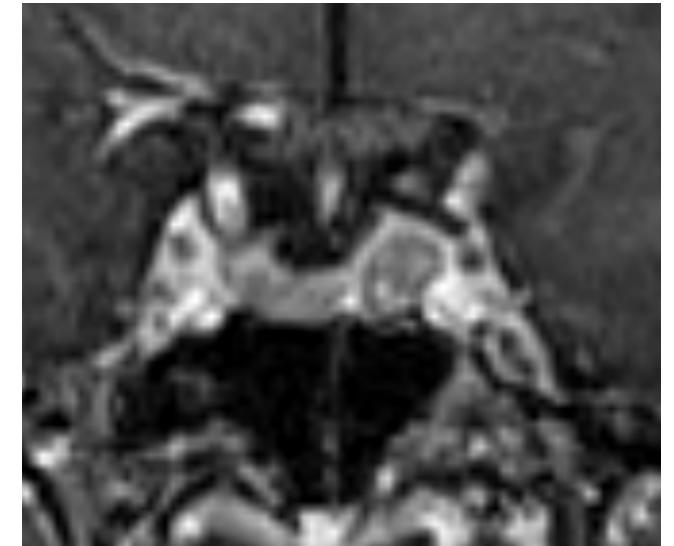
Eroukhmannof et al. Eur J Endocrinol. 2017 Mar;176(3):323-328

Kinderwunsch, Schwangerschaft

Kasuistik 5: Frau X. 35 Jahre

OP-Wunsch

- Mikroprolaktinom, Kinderwunsch
- On/off Behandlung mit Cabergolin über drei Jahre
- Erstvorstellungsvsiste: Patientin möchte eine Hypophysenoperation
- Positiver Schwangerschaftstest 4 Wochen postOP
- Insgesamt drei Schwangerschaften in 6 Jahren
- Während der 1. Gravidität mildes Diabetes Insipidus
- Keine andere Hypophyseninsuffizienzen
- 10 Jahre später in Remission



Kasuistik 6: Frau K. 32 Jahre

Akne, Haarausfall, unregelmässige Zyklen, Kinderwunsch

	4/2021
Prolaktin (ng/ml)	76
Tumorgröße	4 mm
Dostinex (mg/Woche)	Start 0.25
Zyklus	unregelmässig

Kasuistik 6: Frau K. 32 Jahre

Akne, Haarausfall, unregelmässige Zyklen, Kinderwunsch

	4/2021	10/2021	4/2022
Prolaktin (ng/ml)	76	13,3	22,1
Tumorgröße	4 mm		
Dostinex (mg/Woche)	Start 0.25	0.125	0.125
Zyklus	unregelmäßig	regelmäßig	regelmäßig

Kasuistik 6: Frau K. 32 Jahre

Akne, Haarausfall, unregelmässige Zyklen, Kinderwunsch

	4/2021	10/2021	4/2022	8/2022
Prolaktin (ng/ml)	76	13,3	22,1	20,10
Tumorgröße	4 mm			
Dostinex (mg/Woche)	Start 0.25	0.125	0.125	Stopp!
Zyklus	unregelmässig	regelmässig	regelmässig	SSW 6

Dopaminagonisten in Frühschwangerschaft stoppen

strong

Kasuistik 6: Frau K. 32 Jahre

Akne, Haarausfall, unregelmässige Zyklen, Kinderwunsch

	4/2021	10/2021	4/2022	8/2022	7/2023	01/2024
Prolaktin (ng/ml)	76	13,3	22,1	20,10	133	39,7
Tumorgröße	4 mm					
Dostinex (mg/Woche)	Start 0.25	0.125	0.125	Stopp!	0	0
Zyklus	unregelmässig	regelmässig	regelmässig	SSW 6	Entbindung 4/23, stillt	Stillzeit

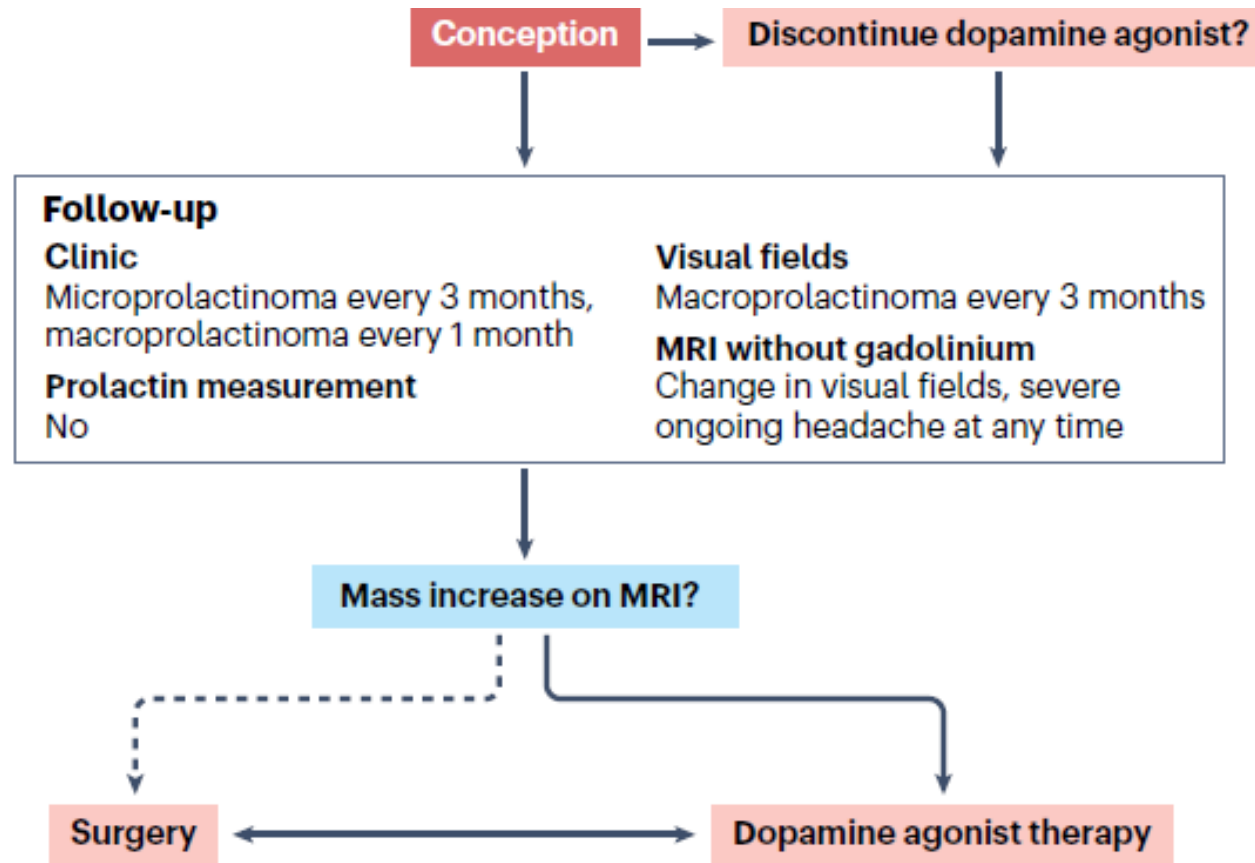
Dopaminagonisten in Frühschwangerschaft stoppen

strong

Das Stillen ist in diesem Fall nicht kontraindiziert

strong

Prolaktinome und Schwangerschaft



Weiterbehandlung mit DA bei Makroadenomen möglich

strong

Hyperprolaktinämie: take home message

- Diagnostische Pitfalls berücksichtigen (Makroprolaktin, Stress, Hypothyreose, Medikamenten-induzierte Hyperprolaktinämie, CNI, etc)
- Therapieindikation bei: klinisch wirksame Hyperprolaktinämie +/- Hypophysenadenom/Prolaktinom
- Transsphenoidale Operation kann als endosellären Adenomen diskutiert werden
Expertenchirurgen
- Zahl der Follow-up MRTs kann reduziert werden

Vielen Dank!