

Varpu Jokimaa

LT, gynekologisen
endokrinologian
erikoislääkäri
Tyks, Naistenklinikka

Prolaktiini – muutakin kuin maidoneritystä

KIRJALLISUUTTA

- 1 Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinemia. *J Clin Med* 2019;8:2203. doi: 10.3390/jcm8122203
- 2 Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:356–65. doi: 10.1038/s41574-019-0194-6
- 3 Brooks C. Molecular mechanisms of prolactin and its receptor. *Endocr Rev* 2012;33:504–25. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1040>
- 4 Phillipps H, Yip S, Grattan D. Patterns of prolactin secretion. *Mol Cellul Endocr* 2020;502:110679. doi: 10.1016/j.mce.2019.110679.
- 5 Spiegel K, Follenius M, Simon C, Saini J, Ehrhart J, Brandenberger G. Prolactin secretion and sleep. *Sleep* 1994;17:20–7. doi: 10.1093/sleep/17.1.20
- 6 Petersenn S. Biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats Pituitary 2020;23:9–15. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01024-z>
- 7 Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B ym. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *J Neuroendocrinol* 2020;32:e12888. doi: 10.1111/jne.12888
- 8 Gangestad S, Grebe N. Hormonal systems, human social bonding, and affiliation. *Horm Behav* 2017;91:122–35. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.08.005
- 9 Ramos-Martinez E, Ramos-Martinez I ym. The role of prolactin in central nervous system inflammation. *Rev Neurosci* 2021;32:323–40. doi: 10.1515/revneuro-2020-0082
- 10 Karayazi Atici Ö, Govindrajani N, Lopetegui-González I, Shemanko C. Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland development to cancer metastasis. *Semin Cell Dev Biol* 2021;114:159–70. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.10.005

- Prolaktiinin liikatuotanto johtaa hypogonadismiin, hedelmättömyyteen ja galaktorreaan. Se vaikuttaa myös negatiivisesti luustoon ja metaboliaan.
- Aivolisäke erittää prolaktiinia eniten unen aikana. Muissa kudoksissa syntyvä prolaktiini on auto- ja parakriininen säätelijä.
- Hyperprolaktinemia voi olla fysiologista, lääkkeiden käyttöön liittyvää tai sairauden aiheuttamaa.
- Dopamiiniagonisti on tehokas hoito, ja osa potilaista voi olla seurannassa ilman lääkitystä.
- Tavoitteena on oireettomuus, hypogonadismin ja luuston heikentymisen esto sekä prolaktinoomien pienentäminen.

PROLAKTIINI eli maitohormoni on peptidihormoni, joka tunnetaan parhaiten roolistaan rintarauhasen kehityksessä ja maidonerityksessä. Rakenteeltaan prolaktiini muistuttaa kasvuhormonia, ja näiden hormonien reseptorit sekä toiminnalliset ja sitoutumisominaisuudet ovat hyvin samankaltaisia. Verenkierrossa prolaktiini esiintyy monomeerisenä, dimeerisenä tai biologisesti inaktiivisina isoina komplekseina (makroprolaktiini) (1,2).

Hormonin transmembraanisella reseptorilla on useita isoformisia muotoja, ja niitä esiintyy rintarauhasen lisäksi mm. kohdun limakalvolla, munasarjoissa, luustossa, rasvakudoksessa, haimassa ja lymfosyyteissä (1–3). Prolaktiinin merkitystä kudosten paikallisena säätelijänä on tutkittu viime vuosina paljon.

Prolaktiinin tuotanto

Suurin osa kiertävästä prolaktiinista on aivolisäkkeen etulohkon laktotrofisten solujen tuottamaa, mutta tuotantoa tapahtuu myös muissa kudoksissa. Prolaktiinin erityksen säätely on ensisijaisesti jarruttavaa, toisin kuin muiden aivolisäkkeen hormonien, mutta stimuloivakin tekijöitä tunnetaan.

Tärkein säätelijä on dopamiini, jonka eritystä hypotalamuksesta aivolisäkkeen varren porttisuoniin prolaktiini säätelää itse positiivisen palautejärjestelmän kautta. Somatostatiini jarruttaa eritystä ja tyreotropiinin vapauttajahormoni (TRH), estrogeeni, endogeeniset opioidit, serotoniini, vasopressiini ja vasoaktiivinen intestinaalinen polypeptidi lisäävät sitä (1,4).

Prolaktiinin erityksessä on sidoksissa uni-valverytmiin siten, että pitoisuudet ovat suurimmat unen aikana (5,6).

Prolaktiinin erityksen säätely on ensisijaisesti jarruttavaa.

Lapsuuden matala prolaktiinitaso nousee puberteetissa, ja menopaussin jälkeen erityksensä vähenee naisilla samalle tasolle kuin miehillä. Eritys lisääntyy ovulaation aikaan ja kiihtyy raskauden aikana jopa kymmenkertaiseksi (kuviot 1) (1,4).

Raskauden aikana prolaktiini sopeuttaa elimistöä raskauden ja imetyksen metabolisiin tarpeisiin ja edistää sikiön luiden mineralisaatiota. Se edistää sokeriainevaihdunnan muutoksia ja insuliiniresistenssiä, joiden avulla elimistö turvaa energian ohjautumista sikiölle. Imetyksenaikana suuri pitoisuus ja erityspiikit edistävät maidon eritystä sekä kalsiumin imeytymistä ja siirtymistä luustosta maitoon (2,4,7). Prolaktiinin ajatellaan myös edistävän psyykkistä valmistautumista äitiyteen (8).

Ekstrapituutaarinen prolaktiini on rakenteeltaan identtinen aivolisäkeperäisen kanssa, mutta sen erityksensä on itsenäistä ja paikallisesti säädelyä. Tämä mahdollistaa sen roolin elinten auto- ja parakriinisessa säätelyssä.

TAULUKKO 1.

Suurentuneen prolaktiinipitoisuuden taustatekijöitä

Fysiologinen	Patologinen	Farmakologinen
Korkea estrogeenitaso	Prolaktinooma	Antipsykootit/neuroleptit
ovulaatio	Aivolisäkkeen varren kompressio	SSRI-lääkkeet
raskaus	aivolisäkkeen adenooma	Antiemetit
Imetys	tyhjän sellan oireyhtymä	Opioidit
Stressi	Rathken taskun kysta	Verapamiili
Fyysinen kuormitus	parasellaariset kasvaimet	
Nännistimulaatio	infiltoivat/tulehdukselliset tilat	
Makroprolaktinemia	Primaarinen hypotyreoosi	
	Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä	
	Munuaisten vajaatoiminta	
	Maksakirroosi	
	Epileptiset kohtaukset	
	Rintakehän vaurio	
	Multipeli endokriininen neoplasia, tyypit 1 ja 4 (MEN1, MEN4)	
	Familiaalinen isoitoitunut hypofyysiaadenooma (FIPA)	

11 Melmed S, Casanueva F, Hoffman A ym. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273–88. doi: 10.1210/jc.2010-1692

12 Kalsi A, Halder A, Jain M ym. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine* 2019;63:332–40. https://doi.org/10.1007/s12020-018-1770-6

13 Che Soh N, Yaacob N, Omar J ym. Global prevalence of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:8199. https://doi.org/10.3390/ijer-ph17218199

14 Searle L, McDowell S, Willink R, Krebs J. A cannulated prolactin series reduces the need for further investigations in women with infertility and lowers the number of false positive screening prolactin measurements. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2021;61:949–54. doi: 10.1111/ajo.13416

15 Lyons D, Ammari R, Hellysaz A, Broberger C. Serotonin and antidepressant SSRIs inhibit rat neuroendocrine dopamine neurons: parallel actions in the lactotrophic axis. *J Neurosci Actions* 2016;36:7392–406. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4061-15.2016

Prolaktiini osallistuu laaja-alaisesti eri kudosten toiminnan säätelyyn, ja sillä on kuvattu eri eläinlajeilla yli 300 toimintoa. Niiden kuusi pääkategoriaa ovat kasvu ja kehitys, endokrinologia ja metabolia, lisääntyminen ja raskaus, aivot ja käyttäytyminen, immunologia sekä vesi- ja elektrolyyttitasapaino.

Viime vuosina erityistä kiinnostusta on kohdistunut prolaktiinin tehtäviin luustossa, painon ja metabolian säätelyssä ja lisämunuaisten stressivasteessa. Tutkimustietoa on kuitenkin kertynyt lähinnä koe-eläintutkimuksista, ja ekstrapituitaarisien tuotannon merkitys ihmisen fysiologiassa on vielä epäselvä (9,10).

Hyperprolaktinemia

Prolaktiinia määritetään tutkittaessa aivolisäkkeen sairauksia, poikkeavaa maidoneritystä, kuukautishäiriöitä, lapsettomuutta tai erektiohäiriöitä (11). Vuorokausivaihtelun vuoksi näytteet tulisi ottaa riittävän valveajan jälkeen, klo 10–14.

Lievästi suurentuneet arvot on hyvä kontrolloida määrittämällä makroprolaktiini (6). Makroprolaktiinit ovat prolaktiinimonomeerien aggregaatteja, jotka voivat olla sitoutuneita IgG- tai IgA-molekyyleihin. Määrityksessä verrataan polyetyleeniglykolilla käsiteltyä näytettä käsittelemättömään, ja tuloksista lasketaan ns. saanto, joka kertoo näytteen biologisesti aktiivisen prolaktiinin osuuden. Alle 40%:n jäävä saanto viittaa makroprolaktinemiaan, jota pidetään biologisesti merkityksettömänä.

Makroprolaktinemia on hyperprolaktinemian syy 12–30%:lla tutkituista eikä sitä tarvitse yleensä tutkia tai seurata (12,13). Hyvin suuret pitoisuudet voivat ylittää testin kapasiteetin ja antaa väärän matalan tuloksen (hook-efekti) (6).

Hyperprolaktinemia voi olla fysiologista tai lääkkeiden ja sairauden aiheuttamaa (taulukko 1). Ennen laajamittaisia tutkimuksia on syytä varmistaa, että näyte on otettu ohjeiden mukaisesti vuorokausi- ja unirytmien huomioiden ja välttämällä fyysisistä rasitusta tai rintojen manipulaatiota ennen näytteenottoa. Verinäytteen ottokin voi aiheuttaa riittävän stressin ja johtaa virheellisen korkeaan tulokseen (14). Mikäli potilaalla on prolaktiinipitoisuutta suurentava lääkitys, on suositeltavaa tauottaa se 72 tunnin ajaksi ennen näytteenottoa (1).

Lääkkeet voivat suurentaa prolaktiinipitoisuutta estämällä dopamiinia (antipsykootit, opioidit ja verapamiili) tai lisäämällä serotoniinivaikutusta (masennuslääkkeet), mikä voi sekä jarruttaa dopamiinin eritystä että lisätä eritystä stimuloivia tekijöitä (15). Antipsykoteista risperidoni ja paliperidoni suurentavat pitoisuuksia voimakkaimmin, vähiten ketiapiini ja aripipratsoli (1). Lääkkeiden kyky läpäistä veri-aivoeste ja reseptoriaffiniteetti tai -polymorfismi määrittävät prolaktiinitason nousun suuruuden.

Prolaktinoomat on yleisimpiä (40–50%) aivolisäkkeen kasvaimista: esiintyvyys on 6–50/100 000 (11,16). Ne ovat yleisimpiä 16–48-vuotiailla naisilla ja yleensä sporadisia. Geneettinen tausta on harvinainen. Prolaktinoomista 90% on alle 10 mm:n läpimittaisia mikroadenoomia. Miesten prolaktinoomat ovat kookkaita tai luonteeltaan invasiivisia useammin kuin naisten, ja ne todetaan yleisimmin yli 40 vuoden iässä. Prolaktiinitason korreloivuus adenooman kokoon: mikroadenoomien yhteydessä pitoisuus jää yleensä alle 500 µg:n/l (alle 10 000 mU/l). Myös hormonaalisesti inaktiiviset aivolisäkeadenoomat tai tyhjän aivolisäkkeen oireyhtymä voivat lisätä tuotantoa, mikäli ne kompressoivat aivolisäkkeen vartta.

Liikatuotannon hoito dopamiiniagonisteilla on yleensä helppoa ja tehokasta.

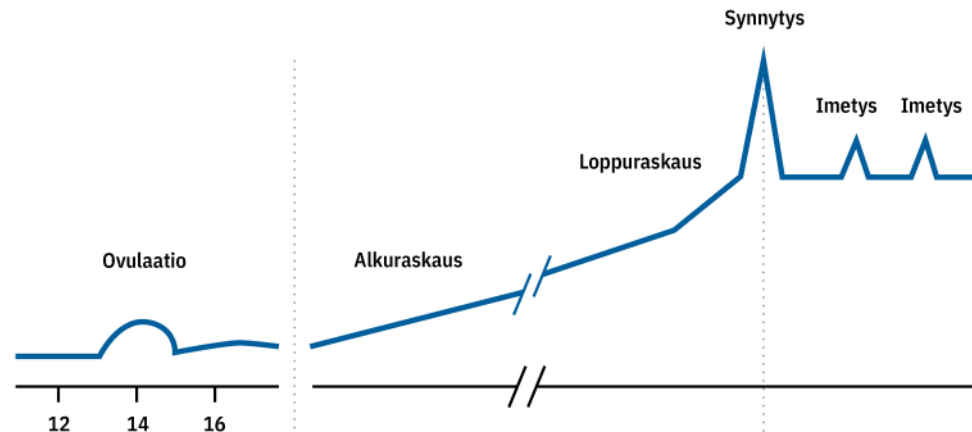
Lievän hyperprolaktinemian syy voi olla yleissairaus: TRH stimuloi laktotrofia soluja ja jopa 40%:lla hypotyreoosipotilaista on

- 16 Ambulkar S, Darves-Bornoz A, Fantus R ym. Prevalence of hyperprolactinemia and clinically apparent prolactinomas in men undergoing fertility evaluation. *Urology* 2022;159:114–9. doi: 10.1016/j.urology.2021.03.007
- 17 Mills E, Yang L, Nielsen M ym. The relationship between bone and reproductive hormones beyond estrogens and androgens. *Endocr Rev* 2021;42:691–719. doi: 10.1210/endo/bnab015
- 18 Anderegg L, Frey J, Andres R ym. Persistent bone impairment despite long-term control of hyperprolactinemia and hypogonadism in men and women with prolactinomas. *Sci Rep* 2021;11:5122. doi: 10.1038/s41598-021-84606-x.
- 19 D' Sylva C, Khan T, Van Uum S, Fraser L. Osteoporotic fractures in patients with untreated hyperprolactinemia vs. those taking dopamine agonists: A systematic review and meta-analysis. *Neuro Endocrinol Lett* 2015;36:745–9.
- 20 Posawetz A, Trummer C, Pandis M ym. Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: a case-control study. *BMC Endocr Disord* 2021;21(1):81. doi: 10.1186/s12902-021-00733-6
- 21 Bonert V. Do nothing but observe microprolactinomas: when and how to replace sex hormones? *Pituitary* 2020;23:307–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01039-x>
- 22 Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology* 2019;109:42–50. doi: 10.1159/000495775
- 23 https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperprolactinemia?search=hyperprolactinemia%20infertility&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- 24 Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez AJ ym. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Res* 2020;222:88–96. doi: 10.1016/j.schres.2020.04.031
- 25 Luger A, Broersen L, Biermasz N ym. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2021;185:G1–G33. doi: 10.1530/EJE-21-0462

KUVIO 1.

Prolaktiinin erityis kuukautiskierron ja raskauden aikana

Muokattu Phillippis, Yip ja Grattinin artikkelin (4) pohjalta.



tolettavissa hyperprolaktinemia (1). Munuais-ten vajatoiminnassa prolaktiinin poistuma vähenee ja erityis lisääntyy, ja maksakirroosipotilaiden korkea estrogeenitaso ja vähentynyt dopamiinieritys nostavat pitoisuutta. Muiden syiden kuin prolaktinooman aiheuttama hyperprolaktinemia on yleensä lievää (< 100 µg/l tai 2 000 mU/l).

Tutkimukset esitetään vuokaaviossa (kuvio 2).

Hyperprolaktinemia vaikutukset

Hyperprolaktinemian tyypillinen oire premenopausaalisilla naisilla on maidon erityis, jopa 90 %:lla potilaista. Postmenopausaalisilla naisilla ja miehillä oire on harvinainen. Hyperprolaktinemian vaimentaessa GnRH-eritystä gonadotropiinipulsaatio muuttuu ja kehittyy hypogonadismi, jonka seurauksena hedelmällisyys ja libido heikkenevät. Miehillä siittiötuo- tinto voi häiriintyä ja matalan testosteronitason oireena voi esiintyä väsymystä ja impotenssia. Naisilla kuukautiset voivat muuttua epäsäännöllisiksi tai jäädä kokonaan pois (1,2,16).

Hyperprolaktinemiaan liittyvä luuntiheyden heikkeneminen on miehillä yleisempää kuin naisilla (28 % vs. 2 %); syynä tähän lienevät naisten selvemmät oireet ja varhaisempi diagnoosi. Lievä hyperprolaktinemia lisää luun resorptiota, voimakas estää lisäksi luun muodostusta erityisesti trabekulaarisessa luussa. Epäselvää on, kuinka suuri osuus negatiivisesta vaikutuksesta on seurausta hypogonadismista ja missä määrin suuri prolaktiinipitoisuus vaikuttaa suoraan luuhun (17).

Miessukupuoli ja pitkäaikainen hyperprolaktinemia näyttävät olevan itsenäisiä riskitekijöitä luuston heikkenemiselle, mutta hypogonadismi ei, ja on ehdotettu, että erityisesti miespotilaiden luuntiheyttä olisi hyvä seurata. Tutkimustieto prolaktiinitasoa alentavan lääkituksen hyödyllisyydestä luuntiheydelle on ristiriitaista (17,18).

Hyperprolaktinemian, epäedullisen metabolian ja kardiovaskulaaririskien välillä on havaittu yhteys (7,20). Hyperprolaktinemian hoito saattaa olla hyödyllistä metabolialle, mutta on epäselvää, johtuuko tämä prolaktiinitason alenemisesta, hypogonadismin korjautumisesta vai näiden yhteisvaikutuksesta.

Prolaktiinin merkitystä autoimmunitetis- sa ja syöpäsairauksissa tutkitaan myös (9,10). Proinflammatoriset sytokiinit lisäävät prolaktiinin eritystä, ja prolaktiinin puolestaan moduloi humoraalista ja soluvälitteistä immunitteettia. Syöpäpotilailla on todettu suurentuneita pitoisuuksia, ja prolaktiinia ja sen reseptoreja on todettu eri syövissä. Prolaktiinin onkin ehdotettu osallistuvan maligniteettien patogeneesiin.

Tutkimustieto prolaktiinin merkityksestä näissä tautitiloissa on vielä rajallista ja todettujen yhteyksien patofysiologinen merkitys epäselvä.

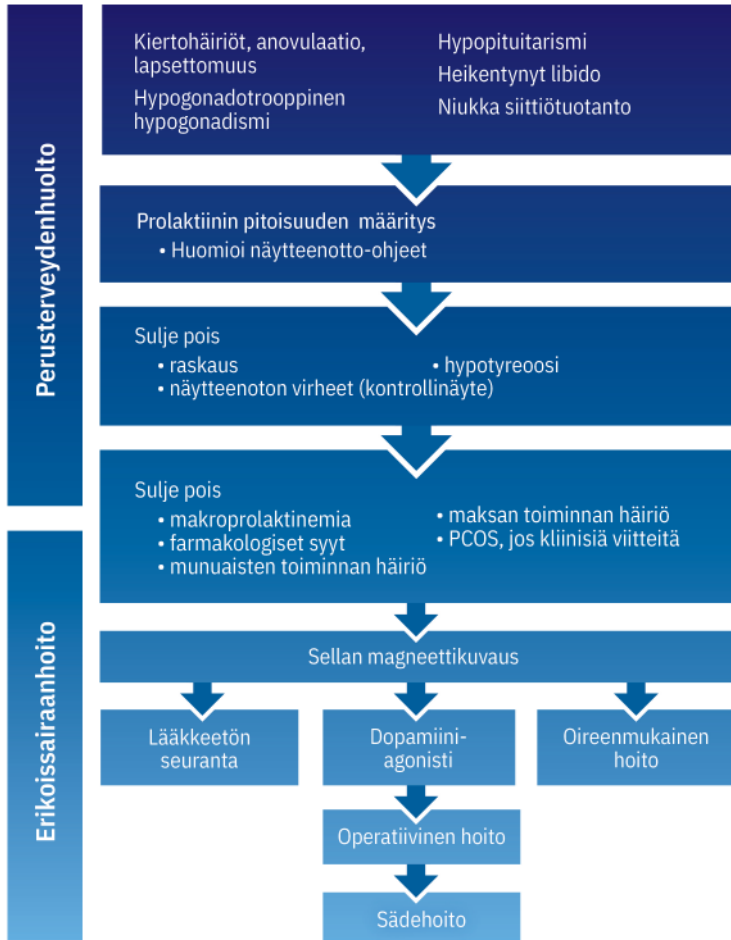
Hoito

Hyperprolaktinemian hoidon tavoite on oireettomuus, normaali hedelmällisyys, hypogonadismin ja luuston heikentymisen esto sekä prolaktinoomien pienentäminen (1,21,22). Lapsettomien naisten lievän hyperprolaktinemian

KUVIO 2.

Hyperprolaktinemian tutkiminen

Aivolisäkkeen prolaktinooma on todennäköinen seerumin prolaktiiniarvon ollessa useita tuhansia (mU/l). PCOS = munasarjojen monirakkulaoireyhtymä.



26 Steeds R, Stiles C, Sharma V, ym. Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia: a joint position statement of the British Society of Echocardiography, the British Heart Valve Society and the Society for Endocrinology. *Echo Res Pract* 2019;6:G1–G8. doi: 10.1530/ERP-18-0069

27 Stiles C, Tetteh-Wayoe E, Bestwick J ym. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in patients with hyperprolactinemia treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:523–38. doi: 10.1210/je.2018-01071

SIDONNAISUUDET

Varpu Jokimaa: Ei sidonnaisuuksia.

hoito on kiistanalaista, jos kuukautiskierto on säännöllinen, joskin kansainväliset suositukset edelleen puoltavat sitä (11,23).

Hyperprolaktinemiaa aiheuttavat yleissairaudet hoidetaan, ja mikäli taustalla on iatrogeeninen hyperprolaktinemia, etsitään mahdollisuuksien mukaan vaihtoehtoinen lääkitys. Psykenlääkkeen vaihtamiseen hyperprolaktinemian vuoksi suhtaudutaan kuitenkin pidättyvästi, ja sitä harkitaan vain psyykkisen tilanteen ollessa stabiili (1). Jos lääkitystä ei voi vaihtaa, kuvataan aivolisäke prolaktinooman varalta ja voidaan harkita aripipratsolin liittämistä lääkitykseen (24). Prolaktiiniarvon tarkistaminen jo ennen psykenlääkityksen aloitusta on suositeltavaa turhien tutkimusten välttämiseksi.

Mikroadenoomista 90 % pysyy muuttumattomina hoidottakin, joten oireettomat tai

postmenopausaaliset naiset voivat olla seurannassa ilman lääkitystä. Kiertohäiriöitä voidaan tarvittaessa hoitaa oireenmukaisesti yhdistelmäehkäisytableteilla tai hormonikorvaushoidolla (21). Ensisijainen hoito on dopamiiniagonistilääkitys; sillä saavutetaan biokemiallinen ja kliininen hoitovaste yli 70 %:lle hoidetuista. Lääkitys lopetetaan raskauden alkaessa. Lääkehoitoon reagoimattomat makroprolaktinootat hoidetaan operatiivisesti tai tarvittaessa sädehoidolla (22).

Kabergoliini on yleisimmin käytetty, tehokas dopamiiniagonisti, joka on D₂-reseptoriselektiivisyyden ansiosta paremmin siedetty kuin bromokriptiini tai erityisluvan edellyttävä kinagolidi (1). Kabergoliinin pitkä puoliintumisaika mahdollistaa harvan annostelun. Hoito aloitetaan annoksella 0,25–0,5 mg 1–2 kertaa viikossa ja annosta suurennetaan tarvittaessa maksimissaan annokseen 12 mg:aan viikossa (22). Lääkityksen purkua voidaan yrittää postmenopausissa tai kun adenooma on pienentynyt havaitsemattomaksi ja prolaktiini on ollut viitealueella vähintään kahden vuoden ajan.

Raskauden aikana mikroadenooman oireita aiheuttavan kasvun riski on vain 2 % ja makroadenooman 18 % (1). Silloin lääkitys yleensä tauotetaan, seurataan kliinisiä oireita, ja mikäli ilmaantuu näköhäiriöitä tai päänsärkyä, tarkistetaan mikroadenooman koko magneettikuvauksella. Makroadenoomia seurataan kuvantamalla (25).

Dopamiiniagonistien tyypillisiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, huimaus, valkosormisuus, nenän tukkoisuus ja lihaskrampit. Hoidon aiheuttamia mielialamuutoksia tai psyykkisiä oireita esiintyy harvoin. Pitkäaikaiseen käyttöön liittyy trikuspidaaliläpän vuodon riski, mutta tämän kliininen merkitys on epäselvä.

Sydämen kaikukuvausta on suositeltu ennen lääkityksen aloittamista ja viiden vuoden välein kabergoliinin annoksen ollessa alle 2 mg viikossa ja vuosittain, mikäli annos on suurempi (26). Suositusta on kuitenkin kritisoitu psyykkisesti ja taloudellisesti liian kuormittavina (27). Suomalaisista linjausta aiheesta ei ole.

Lopuksi

Prolaktiini on monivaikutteinen hormoni, jonka liikatuotanto johtaa hypogonadismiin, galaktorreaan ja vaikuttaa negatiivisesti luustoon ja metaboliaan. Liikatuoannon hoito dopamiiniagonisteilla on yleensä helppoa ja tehokasta.

Tulevaisuudessa on odotettavissa lisää tietoa prolaktiinin ja sen ekstrapituitaarisen tuotannon merkityksestä sairauksissa ja terveydessä. ●