

TĂNG PROLACTIN MÁU (HYPERPROLACTINEMIA)

William E. Somerall Jr., MD, MAEd • D'Ann Wilson Somerall, FAANP, FNP-BC, DNP, CRNP, MAEd

CƠ BẢN

MÔ TẢ

Tăng prolactin máu là tình trạng tăng bất thường nồng độ prolactin huyết thanh, do ảnh hưởng sinh lý hoặc bệnh lý lên các tế bào lactotroph của tuyến yên.

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ hiện mắc

- Độ tuổi thường gặp: tuổi sinh sản
- Giới thường gặp: nữ (70%) > nam (30%)
- Dễ phát hiện hơn ở nữ vì chỉ cần tăng nhẹ prolactin đã gây thay đổi kinh nguyệt và tiết sữa bất thường; nam giới thường biểu hiện đau đầu, rối loạn thị giác và rối loạn cương dương (1)
- U tuyến ở nam giới thường lớn hơn do triệu chứng khởi phát muộn (1).

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Prolactin, được sản xuất bởi các tế bào lactotroph ở thùy trước tuyến yên, được điều hòa bởi:
 - Các yếu tố ức chế, chủ yếu là dopamine, được sản xuất tại vùng dưới đồi và vận chuyển qua hệ mạch dưới đồi–tuyến yên trong cuống tuyến yên.
 - Các yếu tố kích thích, chủ yếu là hormone giải phóng thyrotropin (TRH)
- Nguyên nhân gây tăng prolactin máu bao gồm:
 - Sinh lý
 - Thai kỳ do tăng estrogen
 - Cho con bú hoặc kích thích núm vú
 - Stress, kể cả tình trạng sau phẫu thuật
 - Thuốc: Nồng độ thường trong khoảng 20–100 ng/mL (2)[A].
 - Thuốc chẹn dopamine (D2): prochlorperazine, metoclopramide
 - Thuốc làm cạn kiệt dopamine: α -methyldopa, reserpine
 - Thuốc chống trầm cảm: thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA); paroxetine (một SSRI) gây tăng prolactin máu thoáng qua—thường tự hết sau 7–10 ngày
 - Verapamil (nhưng không phải các thuốc chẹn kênh canxi khác; được cho là làm giảm tổng hợp dopamine ở vùng dưới đồi)
 - Thuốc chống loạn thần thế hệ cũ (nhóm này là nguyên nhân phổ biến nhất gây tăng prolactin do thuốc): haloperidol, fluphenazine, risperidone (mức độ tăng với risperidone cao hơn so với các thuốc chống loạn thần khác)
 - Thuốc chống loạn thần thế hệ mới (asenapine, iloperidone, lurasidone) có thể gây tăng nhưng ít hơn so với thuốc thế hệ cũ (1).
- Suy giáp (do TRH tăng cao)
- Các bệnh lý thành ngực như zona thần kinh, chấn thương, hoặc sau mổ lồng ngực
- U tuyến tiết prolactin ở thùy trước tuyến yên (vi u tuyến: <1 cm; đại u tuyến: >1 cm)
- Chèn ép/gián đoạn cuống tuyến yên:
 - U sọ hầu (craniopharyngioma), nang khe Rathke
 - U màng não, u tế bào hình sao (astrocytoma)
 - Di căn
 - Chấn thương đầu

- Bệnh lý thâm nhiễm/viêm
- Giảm thanh thải prolactin (suy thận mạn, xơ gan, cocaine)
- Tăng prolactin máu vô căn—một số lượng đáng kể các trường hợp có nồng độ huyết thanh từ 20–100 ng/mL mà không tìm được nguyên nhân (3)[A]

CHẨN ĐOÁN

Dựa trên bệnh sử lâm sàng, khám thực thể và kết quả xét nghiệm

BỆNH SỬ

- Tiết sữa bất thường (galactorrhea)
- Vô kinh hoặc thiếu kinh
- Vô sinh
- Loãng xương/thiếu xương
- Giảm ham muốn tình dục, liệt dương
- Tăng cân
- Cũng có thể có dấu hiệu và triệu chứng của tuyến yên to:
 - Đau đầu
 - Suy giảm thị trường (bán manh hai thái dương)
 - Suy tuyến yên (thứ phát do khối u chèn ép các cấu trúc lân cận)
- Cũng có thể có dấu hiệu và triệu chứng của các bệnh lý kèm theo:
 - Suy giáp
 - Bệnh Cushing
 - Bệnh to đầu chi (acromegaly)
 - Hội chứng đa u tuyến nội tiết (MEN)-1

KHÁM THỰC THỂ

- Kiểm tra thị trường
- Khám các dây thần kinh sọ
- Khám thành ngực để tìm tổn thương

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Tăng đại phân tử prolactin (macroprolactinemia): Macroprolactin, một polymer gồm nhiều đơn vị prolactin, được phát hiện bởi các xét nghiệm miễn dịch nhưng không có hoạt tính sinh học. Nếu bệnh nhân không có triệu chứng nhưng phát hiện prolactin (PRL) tăng, cần cân nhắc chẩn đoán này và thông báo cho phòng xét nghiệm. Không cần điều trị.

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & DIỄN GIẢI

- Prolactin huyết thanh (kết quả chính xác nhất khi xét nghiệm lúc đói, vào buổi sáng; thức ăn chỉ ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ nên không bắt buộc phải nhịn ăn, nhưng nếu nồng độ tăng thì nên lặp lại xét nghiệm khi đói) <25 µg/L là bình thường; >25 µg/L là bất thường; >30 ở phụ nữ sau mãn kinh; >250 µg/L thường gợi ý u tuyến tiết prolactin (4)[A].
- Thử thai
- Hormone kích thích tuyến giáp (TSH)
- Hormone hoàng thể hóa (LH)/hormone kích thích nang trứng (FSH) nếu vô kinh
- Bảng xét nghiệm sinh hóa (chem panel)

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh)

Một lần đo prolactin huyết thanh; nồng độ trên giới hạn trên của bình thường xác nhận chẩn đoán.

- MRI tuyến yên: phương pháp chẩn đoán hình ảnh tốt nhất

- CT scan nếu chống chỉ định MRI
- Nên lấy mẫu xét nghiệm trước khi khám vú.

Xét nghiệm theo dõi & Lưu ý đặc biệt

Kiểm tra thị trường chính thức nếu nghi ngờ u tuyến yên

ĐIỀU TRỊ

BIỆN PHÁP CHUNG

- Ngừng các thuốc gây tăng prolactin, nếu có (4)[A].
- Điều trị nguyên nhân nền (4)[A].
- Đối với bệnh nhân không triệu chứng có tăng prolactin nhẹ, có thể cân nhắc chỉ theo dõi (4)[A],(5)[A].
- Chỉ định dùng thuốc (4)[A]:
 - Triệu chứng thiếu năng sinh dục, như giảm ham muốn tình dục
 - Tiết sữa bất thường (nếu gây phiền toái cho bệnh nhân)
 - Phục hồi khả năng sinh sản
 - U tuyến yên
 - Phòng ngừa loãng xương

THUỐC ĐIỀU TRỊ

Thuốc chủ vận dopamine: Làm giảm nồng độ prolactin huyết thanh và giảm kích thước hầu hết các u tuyến lactotroph.

- Cabergoline (Dostinex): Hiện là lựa chọn hàng đầu nhờ hiệu quả và ít tác dụng phụ (4)[A],(6)[A]: liều 0,25 mg hai lần/tuần hoặc 0,50 mg một lần/tuần. Mặc dù đắt hơn, cabergoline hiệu quả hơn bromocriptine trong việc giảm tình trạng tăng prolactin máu, tiết sữa bất thường, và vô kinh/thiếu kinh dai dẳng (5)[A]. Gần đây được ghi nhận có liên quan đến cải thiện đáng kể chỉ số khối cơ thể, nồng độ cholesterol HDL và LDL toàn phần, và độ nhạy insulin (7); giảm các dấu ấn viêm; và độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh, được chỉ định khi thất bại hoặc kháng với bromocriptine; đã được chứng minh làm giảm rối loạn cương dương ở nam giới tăng prolactin máu (4)[A]
 - Tác dụng phụ (dung nạp tốt hơn nếu bắt đầu liều thấp, tăng liều từ từ, dùng vào buổi tối kèm thức ăn):
 - Buồn nôn/nôn
 - Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi
 - Hạ huyết áp tư thế (5)[A]
 - Chống chỉ định
 - Tăng huyết áp không kiểm soát
 - Bệnh van tim
 - Bệnh xơ hóa phổi, màng ngoài tim, hoặc sau phúc mạc
- Bromocriptine (Parlodel): Đây là thuốc có lịch sử lâm sàng lâu đời nhất: dùng 2 lần/ngày; bắt đầu 1,25 mg một lần vào giờ đi ngủ hoặc sau bữa tối trong 1 tuần, sau đó tăng lên 2 lần/ngày; được một số bác sĩ lâm sàng ưu tiên khi chỉ định điều trị là vô sinh (2)[A],(5)[A]
- Cả hai thuốc đều có hiệu quả trong việc giảm kích thước khối u và cải thiện triệu chứng (5)[A].
- Tác dụng phụ ít hơn với cabergoline so với bromocriptine (5)[A]. Pergolide (Permax) không còn được sử dụng tại Hoa Kỳ. Nếu bệnh nhân vẫn đang dùng thuốc này, không nên ngừng đột ngột.

CÁC LIỆU PHÁP BỔ SUNG

Đối với bệnh nhân có u tuyến tiết prolactin kháng trị cả với điều trị nội khoa và phẫu thuật; xạ trị đã cho thấy làm giảm nồng độ prolactin ở gần như tất cả bệnh nhân và đưa về bình thường ở hơn một phần tư số bệnh nhân, với tỷ lệ biến chứng thấp (5)[A].

PHẪU THUẬT/CÁC THỦ THUẬT KHÁC

- Đối với u tuyến, điều trị nội khoa thành công ở 80–90% bệnh nhân. Trong một số trường hợp, phẫu thuật được chỉ định (4):
 - Không dung nạp hoặc kháng với điều trị nội khoa
 - Đau đầu
 - Mất thị trường
 - Rò dịch não tủy do đột quy khối u (tumor apoplexy) hoặc khối u co nhỏ
 - Thiếu sót thần kinh sọ
- Các nguy cơ bao gồm tỷ lệ tái phát cao (lên đến 40%), rò dịch não tủy, viêm màng não, suy tuyến yên, và đái tháo nhạt thoáng qua (8).

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ THEO DÕI

Đánh giá lại xét nghiệm sau 1 tháng; nếu bình thường, tiếp tục liều ban đầu. Nếu nồng độ xét nghiệm không giảm nhưng bệnh nhân không có tác dụng phụ, tăng liều cabergoline lên 1,25 mg 2–3 lần/tuần hoặc bromocriptine lên 5 mg hai lần/ngày.

Theo dõi bệnh nhân

- Sau ít nhất 2 năm điều trị, không còn khối u, và nồng độ prolactin bình thường, có thể cân nhắc giảm liều và ngừng thuốc; cần theo dõi sát vì khối u có thể tái phát (4)
- Cân nhắc:
 - Kiểm tra thị trường chính thức hằng năm (2)[A]
 - Chụp MRI định kỳ nếu có chỉ định lâm sàng (2)[A]

Lưu ý về thai kỳ

- Nếu phụ nữ bị tăng prolactin máu mong muốn có thai, thuốc chủ vận dopamine không được chấp thuận sử dụng trong thai kỳ và nên ngừng ngay khi xác nhận có thai, nhưng vẫn được khuyến cáo sử dụng nếu có các dấu hiệu thần kinh (4)[A].
- Với vi u tuyến tiết prolactin: Điều trị bằng bromocriptine nếu có triệu chứng; thử thai hằng tháng; ngừng bromocriptine khi xác nhận có thai.
- Với đại u tuyến tiết prolactin: cần lập kế hoạch cụ thể, cá thể hóa. Các lựa chọn bao gồm ngừng bromocriptine khi thụ thai và theo dõi sát nồng độ prolactin cùng dấu hiệu sinh tồn, có hoặc không kèm chụp MRI để đánh giá khối u to lên; phẫu thuật qua xoang bướm để giảm khối u trước khi mang thai; tiếp tục dùng bromocriptine trong suốt thai kỳ, với nguy cơ đối với thai nhi.
- Theo dõi sát thị trường ở mỗi tam cá nguyệt; không cần theo dõi nồng độ prolactin vì bình thường nồng độ này tăng cao do thai kỳ (4)[A]

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

Thảo luận về nguy cơ nếu không điều trị tăng prolactin máu:

- Đau đầu
- Mất thị trường
- Giảm mật độ xương
- Vô sinh

TIỀN LƯỢNG

- Sau khi điều trị 1–2 năm, nếu nồng độ PRL vẫn duy trì bình thường, có thể cân nhắc ngừng thuốc.
- 5–10% vi u tuyến có thể tiến triển thành đại u tuyến.
- Không cần chụp hình ảnh theo dõi trừ khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng khối u to lên
- >10 năm, có 7% khả năng tiến triển của vi u tuyến tiết prolactin (2)

BIỂU CHỨNG

- Nếu có u tuyến yên, có nguy cơ mất thị trường vĩnh viễn
- Đối với bệnh nhân dùng liều cao cabergoline, nên siêu âm tim mỗi 2 năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Somerall WE Jr, Somerall DW. Hyperprolactinemia: the ABCs of diagnosis and management. *Women Health*. 2020;8(6):6–12.
2. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265–273.
3. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(10):830–837.
4. Hoffman AR, Melmed S, Schlechte J. Patient guide to hyperprolactinemia diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):35A–36A.
5. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012;1:33.
6. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, et al. Update on prolactinomas. Part 2: treatment and management strategies. *J Clin Neurosci*. 2015;22(10):1568–1574.
7. Inancil SS, Usluogullari A, Ustu Y, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine*. 2013;44(1):193–199.
8. Bloomgarden E, Molitch ME. Surgical treatment of prolactinomas: cons. *Endocrine*. 2014;47(3):730–733.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1219–1226.

MÃ BỆNH (CODES)

ICD10

E22.1 Tăng prolactin máu

ĐIỂM LÂM SÀNG QUAN TRỌNG

- Nếu không tìm được nguyên nhân gây tăng prolactin máu qua bệnh sử, khám thực thể, và xét nghiệm thường quy, tổn thương nội sọ có thể là nguyên nhân, và nên chụp MRI não với các lát cắt chuyên biệt vùng tuyến yên và thuốc cản quang tĩnh mạch.
- Điều trị tăng prolactin máu nên nhắm vào việc điều chỉnh nguyên nhân (suy giáp, ngừng thuốc gây bệnh, v.v.).
- Có sự khác biệt giữa các thuốc chống loạn thần trong việc ảnh hưởng đến nồng độ prolactin. Nhìn chung, những thuốc có hoạt tính đối kháng D2 mạnh nhất có khả năng làm tăng prolactin cao nhất. Trong số các thuốc chống loạn thần không điển hình thế hệ mới, risperidone được xác định là có khả năng làm tăng prolactin nhiều nhất.
- Nồng độ prolactin cao làm giảm testosterone bằng cách ức chế bài tiết hormone giải phóng gonadotropin (GnRH), LH, và FSH, và bằng cách giảm hoạt động dopamine trung ương, cả hai đều đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa hưng phấn tình dục.