

Эффект терапии гигантской пролактиномы агонистами дофамина

© А.И. Циберкин, Т.Л. Каронова, А.Б. Далматова, Е.Н. Гринева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пролактиномы являются наиболее распространенными из гормонально-активных аденом гипофиза. Их прогноз достаточно благоприятен, и в настоящее время разработан четкий алгоритм ведения пациентов с данной нозологией. Гигантские пролактиномы размером более 40 мм с инвазивным характером роста составляют около 2—3% от всех пролактинсекретирующих образований хиазмально-селлярной области, в связи с чем подходы к ведению этой категории пациентов не до конца разработаны. Описанный клинический случай иллюстрирует течение гигантской пролактиномы у молодого мужчины с отягощенным наследственным анамнезом. Отсутствие адекватной терапии в течение 8 лет с момента установления диагноза привело к значительному росту аденомы гипофиза до 70 мм в максимальном размере и развитию гипопитуитаризма. После обследования было принято решение в пользу консервативной тактики ведения. Терапия препаратами каберголина оказалась эффективной и привела к значимому снижению уровня пролактина и уменьшению размера аденомы гипофиза. Клинический случай подчеркивает важность раннего выявления гиперпролактинемии у молодых мужчин и подтверждает эффективность терапии агонистами дофамина даже в случае гигантских пролактином.

Ключевые слова: клинический случай, гигантская пролактинома, гипопитуитаризм, каберголин.

The efficacy of dopamine agonist therapy in a giant prolactinoma

© Alexandr I. Tsiberkin, Tatiana L. Karonova, Anna B. Dalmatova, Elena N. Grineva

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Prolactinomas are the most common of hormone secreting pituitary adenomas. Patients with prolactinomas generally have a benign prognosis. An algorithm is currently available for managing of this disease. Giant prolactinoma larger than 40 mm with severe invasive growth account for about 2—3% of the prolactin-secreting pituitary adenomas and evidence about management of such patients is limited. This case illustrates progress of a giant prolactin-secreting pituitary adenoma up to 70 mm in young male with a family history of prolactinomas in the absence of the adequate therapy for 8 years after initial diagnosis. After evaluation, it was decided to prescribe medical treatment. Cabergoline therapy started after evaluation appeared to be effective and had lead to significant decrease of serum prolactin level and shrinkage of pituitary adenoma. Described case emphasize the crucial role of identification of hyperprolactinemia among young patients on early stages of the disease. Our observation implies that treatment with dopamine agonists might be effective even in cases with giant prolactinomas.

Keywords: case report, giant prolactinoma, hypopituitarism, cabergoline.

Пролактиномы являются наиболее распространенными гормонально-активными аденомами гипофиза (30 случаев на 100 000) [1]. Пролактиномы классифицируют в зависимости от размера на микроаденомы (<10 мм), которые более часто встречаются у женщин, и макроаденомы (≥10 мм), диагностируемые приблизительно с одинаковой частотой у мужчин и женщин [1]. В подавляющем большинстве случаев размер пролактинсекретирующих аденом гипофиза варьирует в диапазоне 10—40 мм, их прогноз достаточно благоприятен, и в настоящее время разработан четкий алгоритм ведения этой категории пациентов [2—5].

Гигантские пролактиномы, к которым относят образования размером более 40 мм, встречаются достаточно редко, составляя около 2—3% всех пролактинсекретирующих образований хиазмально-селлярной области (ХСО), в связи с чем эта проблема мало изучена. Имеющиеся работы единичны и носят в основном описательный характер [6]. В литературе [7—11] имеются результаты нескольких когортных исследований, включавших группы пациентов с пролактиномами размером от 40 до 60 мм. Описание пролактином с диаметром более 60 мм,

характеризующихся инвазивным ростом и представляющих сложную клиническую задачу, практически отсутствует [6]. Мы приводим описание случая гигантской пролактиномы гипофиза с анализом данных литературы, посвященное особенностям тактики ведения и исходам заболевания у соответствующей популяции больных.

Описание случая

Мужчина 36 лет обратился с жалобами на постоянную интенсивную головную боль в правой височной области, прогрессивное снижение зрения, преимущественно справа, снижение либидо.

Первые жалобы на головную боль появились в возрасте 28 лет, в связи с чем была выполнена МРТ головного мозга и выявлена макроаденома гипофиза (размер образования 44×44×29 мм) с экстраселлярным ростом, компрессией хиазмы, вовлечением в процесс правого кавернозного синуса. При обследовании обнаружено увеличение уровня пролактина крови до 202,8 нг/мл (референсный диапазон 4,0—15,2). Больному была рекомендована транскраниальная аденомэктомия с последующей лучевой терапией, от которой он отказался. В течение последующих

8 лет пациент не обращался за медицинской помощью и не получал какого-либо лечения. Нарастание интенсивности головных болей и прогрессирующее снижение зрения послужило поводом для повторного проведения МРТ хиазмально-селлярной области через 8 лет от начала заболевания. Размер аденомы гипофиза при повторном исследовании составил 65×52×70 мм, отмечался дальнейший экстраселлярный рост с вовлечением в процесс правого кавернозного синуса, сифонов обеих внутренних сонных артерий, субтотальной обтурацией супраселлярных цистерн; компоненты опухоли пролабировали в правую половину основной пазухи и решетчатого лабиринта с дислокацией срединных структур головного мозга влево на 5 мм. Уровень пролактина крови составил 15466,0 нг/мл (референсный диапазон 4,9—25,4), макропролактин — 1,1%. Для уточнения диагноза и выбора дальнейшей тактики ведения пациент был госпитализирован в эндокринологическое отделение «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» в январе 2016 г.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При объективном обследовании: рост 177 см, масса тела 98 кг, ИМТ 31,3 кг/м², окружность талии 110 см. Отмечалось скудное оволосение в андрогензависимых зонах, отсутствовали данные за гинекомастию и галакторею. Уровень АД сидя 135/80 мм рт.ст., стоя 130/80 мм рт.ст. При осмотре офтальмологом выявлена частичная атрофия зрительного нерва ОУ, нижнеквадрантная гемианопсия ОУ. Уровень пролактина крови (проба с разведением) — 17090,0 нг/мл (референсный диапазон 4,0—15,2). Принимая во внимание наличие у пациента гигантской аденомы гипофиза, в стационаре была проведена оценка функции передней доли гипофиза. Базальный уровень кортизола крови утром — 327,6 нмоль/л (референсный диапазон 171,0—536,0). Для исключения надпочечниковой недостаточности была выполнена проба с инсулиновой гипогликемией (инсулин короткого действия 0,2 Ед/кг массы тела). На фоне гипогликемии (2,2 ммоль/л) адекватное увеличение уровня кортизола отсутствовало, максимальный его уровень составил 479,2 нмоль/л, что указывало на надпочечниковую недостаточность. Уровень ТТГ — 1,5 мМЕ/л (референсный диапазон 0,4—4,0), св. Т4 — 11,4 пмоль/л (референсный диапазон 11,5—23,0), ФСГ — 3,3 МЕ/л (референсный диапазон 1,5—7,0), ЛГ — 0,3 МЕ/л (референсный диапазон 1,0—9,0), общего тестостерона — 2,5 нмоль/л (референсный диапазон 8,0—32,0), ИФР-1 — 197,3 нг/мл (референсный диапазон 113,0—269,0). При выполнении рентгеновской денситометрии показатели Т- и Z-критериев в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра — в пределах нормальных значений.

Учитывая дебют заболевания в возрасте 28 лет, наличие пролактиномы у младшей сестры и мочекаменной болезни у старшей и средней сестер пациента, было проведено обследование для исключения синдрома МЭН-1. Уровень паратгормона в сыворотке составил 79,4 пг/мл (референсный диапазон 12,0—88,0), общего кальция — 2,5 ммоль/л (референсный диапазон 2,2—2,6), фосфора — 1,3 ммоль/л (референсный диапазон 0,9—1,4). При УЗИ околотитовидных желез и брюшной полости патологических изменений выявлены не было. При молекулярно-генетическом анализе данных за наследственные синдромы MEN, AIP, FIPA получено не было.

Таким образом, был установлен диагноз гигантской пролактинсекретирующей аденомы гипофиза, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипогонадотропного гипогонадизма, вторичного гипотиреоза. Убедительных лабораторно-инструментальных данных за наличие синдрома МЭН-1 получено не было. Показания для срочного нейрохирургического вмешательства отсутствовали. Была инициирована терапия агонистами дофамина — каберголин со стартовой дозой 0,25 мг 2 раза в неделю с последующим увеличением дозы до 1,0 мг в неделю, назначена заместительная терапия L-тироксина в дозе 50 мкг/сут, рекомендован прием глюкокортикоидов в urgentных ситуациях. В течение первых нескольких недель после начала лечения пациент отмечал эпизоды тошноты, которые впоследствии регрессировали.

Через 1,5 мес после инициации терапии каберголином наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности головных болей и улучшения зрения ОД. При лабораторном исследовании отмечалось снижение уровня пролактина до 10849,0 нг/мл. На фоне заместительной терапии левотироксином уровень ТТГ составил 1,6 мМЕ/л, св. Т4 — 18,1 пмоль/л, общего тестостерона — 4,1 нмоль/л.

На фоне постепенного увеличения дозы каберголина сохранялась положительная динамика в виде дальнейшего уменьшения уровня пролактина (рис. 1). При приеме каберголина в дозе 3,0 мг в неделю было достигнуто снижение уровня пролактина до 198,1 нг/мл, доза препарата была увеличена до 4,0 мг в неделю. Несмотря на значимое снижение уровня пролактина, через 6 и 9 мес сохранялись лабораторные признаки гипогонадизма (общий тестостерон — 3,5 нмоль/л). Учитывая данные литературы, свидетельствующие о длительном периоде достижения нормального уровня пролактина у пациентов с гигантскими пролактиномами (до 20 мес) и сохранении гипогонадизма у 1/3 пациентов на фоне биохимической ремиссии заболевания [6], пациенту была рекомендована заместительная терапия препаратами тестостерона.

Спустя 6 мес после инициации терапии агонистами дофамина пациент отметил регресс головной

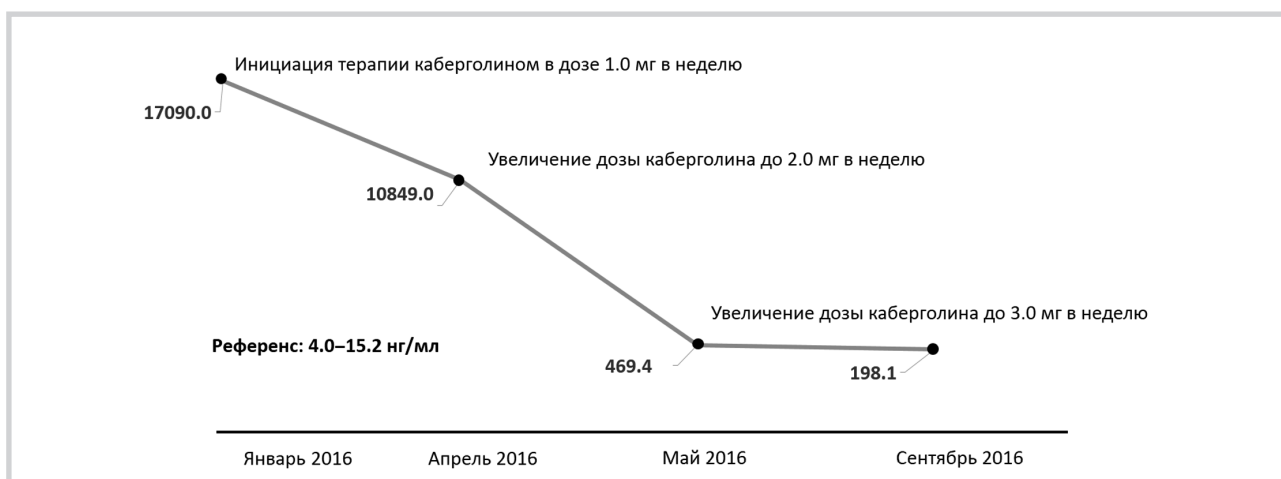


Рис. 1. Динамика изменения уровня пролактина в сыворотке крови на фоне терапии каберголином.

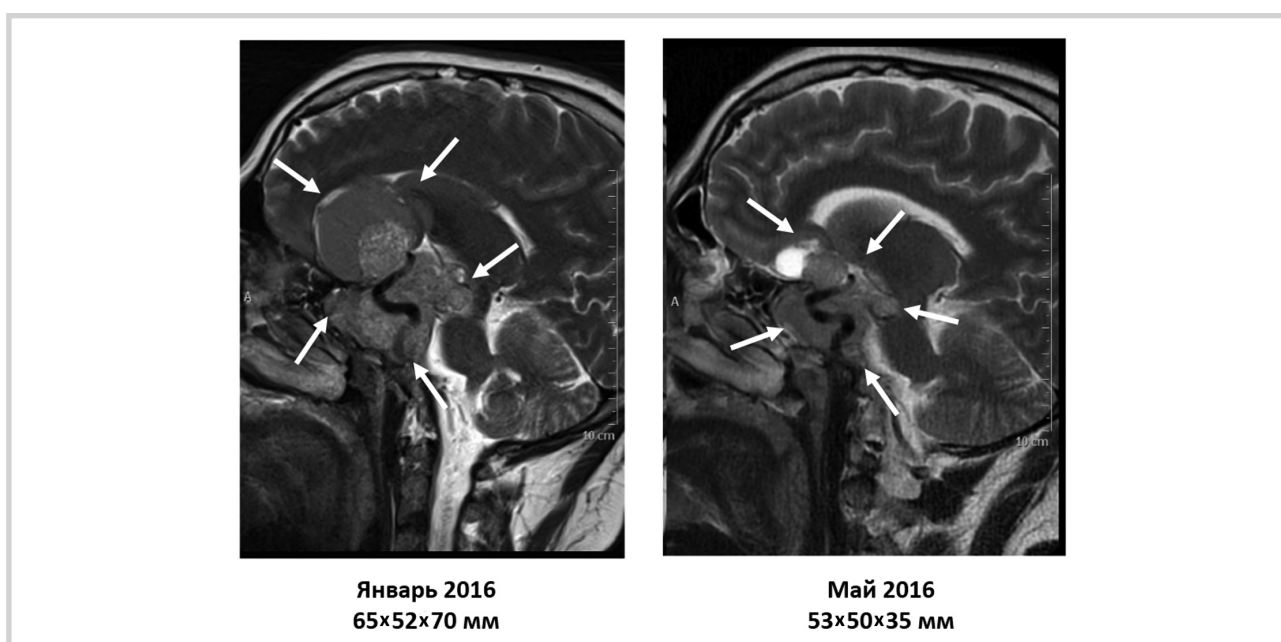


Рис. 2. Изменение размеров образования гипофиза через 6 мес терапии каберголином.

боли, значительное улучшение общего самочувствия. По данным МРТ головного мозга имела место положительная динамика в виде уменьшения размеров образования до 53×50×35 мм (рис. 2).

Обсуждение

Описанный клинический случай иллюстрирует течение гигантской пролактиномы у мужчины с дебютом заболевания в возрасте 28 лет, что соответствует эпидемиологическим данным, согласно которым пролактинсекретирующие аденомы гипофиза размером более 40 мм встречаются в репродуктивном возрасте (20—50 лет) с соотношением мужчины/женщины 9:1 [7].

По данным когортного исследования [6], характеризующего популяцию пациентов с пролактиномами размером более 60 мм, наиболее частыми жа-

лобами при первичном обращении являлись: головная боль, снижение остроты зрения, эректильная дисфункция и снижение либидо. Галакторея и гинекомастия встречались значительно реже и имели место лишь у 1 (6%) из 16 мужчин. Наш пациент предъявлял аналогичные жалобы. Среди нарушений функции передней доли гипофиза, описанных у мужчин с пролактиномами размером более 60 мм, гипогонадотропный гипогонадизм встречался у 100% пациентов, вторичный гипотиреоз — у 43%, вторичная надпочечниковая недостаточность — у 25% и недостаточность гормона роста — у 18% пациентов. У нашего пациента имел место гипогонадотропный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз и вторичная надпочечниковая недостаточность.

Отсутствие адекватного лечения обусловило прогрессивный рост пролактиномы за 8 лет с 44 до 70 мм. Известно, что хирургическое лечение как

трансфеноидальным, так и транскраниальным доступом и лучевая терапия не являются методом выбора при макропролактиномах [2, 4, 12–14]. Обычно оперативное вмешательство показано пациентам с признаками выраженной хиазмальной компрессии или в случае неэффективности/непереносимости терапии агонистами дофамина. В исследовании I. Shimon и соавт. [6] оперативное вмешательство было выполнено у 50% пациентов и не привело к ремиссии заболевания ни в одном случае. Осложнениями хирургического лечения явились офтальмоплегия и развитие пангипопитуитаризма, включая несахарный диабет. Следует отметить, что в части случаев, когда терапия агонистами дофамина оказалась неэффективна, терапия каберголином на фоне циторедукции приводила к нормализации уровня пролактина у больных. Роль лучевой терапии при пролактиномах в настоящее время ограничена. Нормализация уровня пролактина отмечается примерно у $\frac{1}{3}$ больных, перенесших лучевую терапию; период достижения нормального уровня может занимать до 20 лет [14]. Побочными эффектами лучевой терапии являются пангипопитуитаризм, повреждение черепных нервов и, редко, возникновение вторичных опухолей. В соответствии с современными рекомендациями, лучевая терапия является методом резерва у пациентов с агрессивными и/или злокачественными пролактиномами, у которых медикаментозное и хирургическое лечение оказалось неэффективным [2].

Применение химиотерапии в лечении макропролактином, резистентных к терапии агонистами дофамина, также носит ограниченный характер. Опубликованы единичные работы [15, 16], свидетельствующие о снижении уровня пролактина и размера опухоли на фоне терапии алкилирующим препаратом темозоломидом. Высказывались предположения о большей эффективности темозоломида в качестве второй линии терапии у пациентов с инвазивными пролактиномами по сравнению с лучевой терапией [15]. Однако применение препарата лимитировано отсутствием доказательной базы, развитием побочных эффектов и избирательной чувствительности к его действию, зависящей от экспрессии в опухолевых клетках метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы [2].

Согласно данным литературы [3, 17, 18], назначение агонистов дофамина позволяет достичь биохимической ремиссии заболевания у 90% пациентов с микропролактиномами, у 70–80% пациентов с макропролактиномами и у около 60% пациентов с гигантскими пролактиномами гипофиза. В исследовании I. Shimon и соавт. [6] эффективность терапии каберголином у пациентов с пролактиномами размером более 60 мм составила 61%; такая терапия привела к значимому снижению уровня пролактина у пациентов, не достигших ремиссии. Среднее вре-

мя достижения ремиссии составило 20 мес, а дозы каберголина оказались значительно выше стандартных и составили $3,9 \pm 2,0$ мг в неделю. На фоне консервативной терапии значимое уменьшение размера опухоли ($>33\%$ в двух диаметрах) было отмечено у 88%, положительная динамика в отношении полей зрения — у 85% пациентов. В нашем случае положительный ответ на прием агониста дофамина отмечался уже в течение 1,5 мес с момента инициации терапии на фоне дозы каберголина 1,0 мг в неделю. Дальнейшее увеличение дозы препарата до 3,0 мг в неделю привело к снижению уровня пролактина до 198,1 нг/мл, что сопровождалось значительным улучшением самочувствия пациента и уменьшением размеров опухоли. Отсутствие нормализации уровня пролактина на фоне проводимой терапии в течение 9 мес согласуется с данными литературы и не требует оперативного вмешательства, направленного на циторедукцию. Обращает на себя внимание сохранение у пациента лабораторных признаков гипогонадизма, несмотря на значимое снижение уровня пролактина, что также согласуется с данными литературы. Показано, что нормализация уровня тестостерона достигается только у 37% пациентов с гигантскими пролактиномами после биохимической ремиссии [6]. Предполагается, что длительно сохраняющийся гипогонадизм обусловлен прямым повреждением гонадотрофов на фоне распространенного роста опухоли, а не супрессией синтеза тестостерона избытком пролактина, в связи с чем целесообразно назначение заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона до нормализации уровня пролактина. В нашем случае доза каберголина была увеличена до 4,0 мг в неделю и в настоящий момент продолжается динамическое наблюдение за состоянием пациента.

Заключение

Наше описание согласуется с данными литературы, согласно которым, несмотря на инвазивный рост, гигантские пролактиномы демонстрируют хороший ответ на медикаментозную терапию каберголином. Агонисты дофамина способствуют уменьшению размеров образования и компрессии окружающих структур, позволяют значимо снизить уровень пролактина вплоть до достижения биохимической ремиссии. Хирургическое лечение показано в случае резистентности к терапии агонистами дофамина и в острых ситуациях (выраженная компрессия хиазмы, ликворея, апопексия гипофиза). Своевременный выбор адекватной тактики ведения в виде назначения каберголина с последующей титрацией дозы препарата, наряду с оперативным вмешательством при соответствующих показаниях, позволяет достичь благоприятных исходов у этой тяжелой категории пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациентом добровольно подписано информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Проблемы эндокринологии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- 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(3):377-382. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
- 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(2):273-288. doi: 10.1210/jc.2010-1692
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485-534. doi: 10.1210/er.2005-9998
- Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 19—26. [Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). Hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):19-26. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201359619-26
- Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — №3—1. — С. 127—134. [Ilovayskaya IA. Modern approach to diagnostics and treatment of pathological hyperprolactinemia. *Bull Vost Sib Nauch Sent*. 2012;(3-1):127-134. (In Russ.)].
- 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(4):429-436. doi: 10.1007/s11102-016-0723-4
- Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):R213-227. doi: 10.1530/EJE-14-0013
- Shrivastava RK, Argenteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg*. 2002;97(2):299-306. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0299
- Corsello SM, Ubertaini G, Altomare M, et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clinical Endocrinology*. 2003;58(5):662-670. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01770.x
- Delgrange E, Raverot G, Bex M, et al. Giant prolactinomas in women. *European Journal of Endocrinology*. 2013;170(1):31-38. doi: 10.1530/eje-13-0503
- Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, et al. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine*. 2015;52(3):652-659. doi: 10.1007/s12020-015-0791-7
- Moraes AB, Marques dos Santos Silva C, Vieira Neto L, Gadelha MR. Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clinical Endocrinology*. 2013;79(4):447-456. doi: 10.1111/cen.12242
- Tirosh A, Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(3):316-323.
- Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):263-275, xi. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.005
- Moisi M, Cruz AS, Benkers T, et al. Treatment of aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas with adjuvant temozolomide chemotherapy: a review. *Cureus*. 2016;8(6):e658. doi: 10.7759/cureus.658
- 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(2):226-233. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03487.x
- Tirosh A, Benbassat C, Shimon I. Short-term decline in prolactin concentrations can predict future prolactin normalization, tumor shrinkage, and time to remission in men with macroprolactinomas. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1240-1247. doi: 10.4158/EP15804.OR
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // Вестник репродуктивного здоровья. — 2009. — №2. — С. 2—8. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI, et al. Giperprolaktinemiya. Sovremennye podkhody i starye problemy. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2009;(2):2-8. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Циберкин Александр Иванович, м.н.с. [Alexandr I. Tsiberkin, MD, Junior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6587-4313>; eLibrary SPIN: 3365-9563; e-mail: tsibern1@gmail.com

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., доцент [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Далматова Анна Борисовна, к.м.н. [Anna B. Dalmatova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8393-6805>; eLibrary SPIN: 5995-0259; e-mail: Dalmatova.Anna@mail.ru

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: grineva_e@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 12.12.2016. Одобрена к публикации: 16.05.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Циберкин А.И., Каронова Т.Л., Далматова А.Б., Гринева Е.Н. Эффект терапии агонистами дофамина гигантской пролактиномы // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 231—235. doi: 10.14341/probl2017634231-235

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsiberkin AI, Karonova TL, Dalmatova AB, Grineva EN. The efficacy of dopamine agonist therapy in a giant prolactinoma. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):231-235. doi: 10.14341/probl2017634231-235