

Клинический случай гигантской пролактин-секретирующей аденомы гипофиза у подростка

Е.Н. Гиниятуллина, Л.К. Дзеранова, А.Ю. Григорьев,
А.В. Воронцов, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Пролактиномы редко выявляются у лиц детского возраста, но зачастую характеризуются более агрессивным ростом. И, несмотря на то, что подходы к лечению этих опухолей у взрослых хорошо изучены и в настоящее время предпочтение отдается медикаментозной терапии агонистами дофамина, применение этих препаратов у детей ограничено из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности их применения на этой группе пациентов. Каберголин в качестве медикаментозной терапии является препаратом выбора в лечении пролактином у взрослых пациентов. Представленный нами клинический случай демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость каберголина у мальчика 14 лет с гигантской пролактиномой, осложненной зрительными, неврологическими и метаболическими нарушениями, что позволило на данном этапе воздержаться от оперативного лечения, а также нивелировать или уменьшить проявления осложнений заболевания. *Ключевые слова:* пролактинома, пролактин, ПРЛ, каберголин, дети, агонисты дофамина.

Resume. Prolactinomas are very rare, but usually more aggressive among children, than in adults. Although treatment strategies for prolactinomas in adults are well established and at present time the preference is given to dopamine agonists, the use of these drugs in pediatric patients is limited due to lack of information on safety and efficiency in this group of patients. Cabergoline is a drug of choice for treatment adult patients with prolactinomas. This clinical case that we report here demonstrates high efficiency and tolerability of cabergoline in a 14-year patient with giant prolactinoma, complicated by visual, neurological and metabolic disturbances, which allowed us to refrain from surgical treatment and to reduce the degree of complications. *Key words:* prolactinoma, prolactin, PRL, cabergoline, children, dopamine agonists.

Введение

Пролактиномы – наиболее распространенные опухоли гипофизарно-хиазмальной области среди взрослого населения, и их частота зависит от пола и возраста и составляет 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин [13]. В педиатрической практике пролактиномы встречаются довольно редко и составляют от 1 до 2% от всех внутричерепных опухолей и до 2,7% всех супратенториальных опухолей у детей [15]. Среди всех объемных внутричерепных образований, подвергшихся хирургическому лечению у детей, пролактиномы составляют от 2,3 до 6% [7, 16]. Так, Mindermann T. и соавт. выявили, что среди детей в препубертатном возрасте более распространены АКТГ-продуцирующие аденомы гипофиза, тогда как у детей в пубертатном и постпубертатном возрасте чаще выявляются пролактиномы [11]. Этой же группой авторов доказано, что пролактиномы у детей и подростков являются более инвазивными и агрессивными, чем у взрослых пациентов [11]. До 93% всех выявленных пролактином приходится на возраст старше 12 лет, когда не происходит нормального становления половой функции и развития пубертата [10]. Однако особенности клинической симптоматики, диагностики, возможности медикаментозной терапии пролактин-секретирующих опухолей у детей и подростков описаны на небольших группах пациентов и представлены в основном клиническими случаями [4, 9, 14, 18].

Клинический случай

Пациент К., 14 лет, обратился в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ с жалобами на слабость, утомляемость, частые головные боли, тошноту, задержку физического и полового развития, периодические потери сознания.

При осмотре обращало внимание наличие птоза левого верхнего века, расширение зрачка слева. Физическое развитие – по макросоматическому типу. Подкожно-жировой слой развит чрезмерно, распределен по гиноидному типу. Рост – 171 см (+1σ), вес – 77 кг (+4σ). Индекс массы тела (ИМТ) – 26,3 кг/м². Окружность талии (ОТ) – 88 см. Окружность бедер (ОБ) – 91 см. Соотношение ОТ/ОБ – 0,96. Половое развитие: подмышечное оволосение – 0, лобковое – 0, объем яичек по Таннеру – 3 мл. Систолическое АД – 125 мм рт.ст., диастолическое – 85 мм рт.ст. Пульс – 64 уд. в мин., удовлетворительного наполнения и напряжения.

В общем анализе крови и мочи – без изменений.

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение уровня общего холестерина до 5,4 ммоль/л (3,3–5,2), ХС ЛПНП – 3,6 ммоль/л (1,1–3,0).

Гормональное исследование крови представлено в таблице 1.

МРТ – исследование головного мозга

В средней черепной ямке, распространяясь в турецкое седло, в супраселлярную и параселлярную обла-

Таблица 1

Гормональные показатели крови у пациента с гигантской пролактиномой			
Гормон	Содержание	Норма	Ед. измерения
ЛГ	0,2	2,5-11,0	Ед/л
ФСГ	1,5	1,55-9,74	Ед/л
Пролактин	7341	60-510	мЕд/л
ТПГ	1,7	0,25-3,5	мЕд/л
св. Т ₄	12,5	9,0-20,0	пмоль/л
Тестостерон	1,5	11,0-33,5	нмоль/л

сти, определяется объемное образование с бугристыми контурами, размерами 47×52×46 мм. Данное образование сдавливает стволовые структуры, хиазму, лобные и височные доли, III-1 желудочек мозга. Субарахноидальные пространства без признаков расширения (рис. 1).

При осмотре нейроофтальмолога выявлена битемпоральная гемианопсия.

Был выставлен диагноз «гигантская аденома гипофиза, пролактинома. Гиперпролактинемический гипогонадизм. Избыточная масса тела. Дислипидемия II а типа».

Совместно с нейрохирургом было принято решение о назначении пациенту первичной медикаментозной терапии агонистом дофамина каберголином в дозе 2 мг в неделю под контролем уровня пролактина и МРТ головного мозга. На что было получено письменное информированное согласие родителей пациента с разъяснением принципов действия каберголина на пролактин-секретирующие опухоли у взрослых и причин отсутствия опыта его применения у детей. Необходимость получения информированного согласия на проведение лечения каберголином у законных представителей ребенка была обусловлена тем, что в утвержденной инструкции по применению указано, что препарат следует с осторожностью назначать в детском возрасте (до 16 лет), так как безопасность и эффективность применения препарата в этом возрасте не установлены.

В первые 2 недели приема каберголина пациент отмечал побочные эффекты в виде сонливости, слабости и головокружения. Данные симптомы купировались после 3 недели лечения.

Через месяц консервативного лечения отмечалось существенное уменьшение частоты и интенсивности головных болей, купирование офтальмологических нарушений.

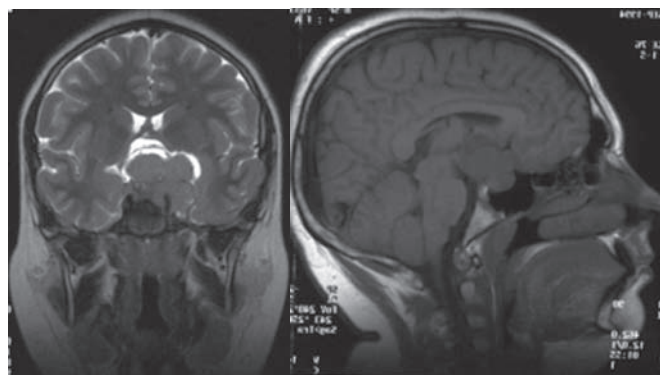


Рис. 1. МР-картина хиазмально-селлярной области подростка с гигантской аденомой гипофиза

Таблица 2

Гормональные показатели крови у пациента с гигантской пролактиномой через 12 месяцев терапии каберголином			
Гормон	Содержание	Норма	Ед. измерения
ЛГ	0,5	2,5-11,0	Ед/л
ФСГ	2,6	1,55-9,74	Ед/л
Пролактин	1943	60-510	мЕд/л
ТПГ	1,05	0,25-3,5	мЕд/л
св. Т ₄	11	9,0-20,0	пмоль/л
Тестостерон	2,5	11,0-33,5	нмоль/л
Кортизол	252	123-626	нмоль/л
Паратгормон	45,5	15-65	Пг/мл

При контрольном обследовании через 12 месяцев лечения каберголином отмечалось увеличение роста до 175 см (+1 σ), снижение массы тела — до 68 кг (+2σ), ИМТ — 22,2. Распределение подкожно-жировой клетчатки нормализовалось. Увеличились разворот плечевого пояса, окружность плеча в области бицепса. Уменьшились окружности талии и бедер: талии — 83 см, бедер — 87 см, ОТ/ОБ — 0,95. Половое развитие: подмышечное оволосение — 1, лобковое — 1, объем яичек — 4 мл по Таннеру.

В биохимическом анализе крови отмечалась нормализация показателей холестерина до 4,6 ммоль/л (3,3-5,2), ХС ЛПНП — до 2,9 ммоль/л (1,1-3,0).

Данные гормонального исследования крови представлены в таблице 2.

МР – томографическое исследование головного мозга

В хиазмально-селлярной области определяется объемное образование неправильной формы, неоднородной структуры, размерами до 22×26×35 мм. Образование распространяется супраселлярно вдоль воронки с деформацией хиазмы, параселлярно — в левый кавернозный синус с обрастанием сифона левой внутренней сонной артерии, ретроселлярно — с сужением цистерны мозга. Ткань гипофиза определяется в правом отделе турецкого седла. Краниовертебральный переход, стволовые структуры — без особенностей. Заключение: МР-картина аденомы гипофиза — с супра-, пара-, ретроселлярным распространением. По сравнению с исследованием годичной давности — выраженная положительная динамика (рис. 2).

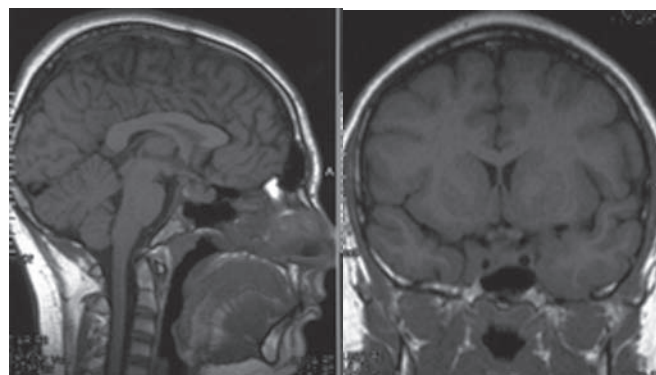


Рис. 2. МР-картина хиазмально-селлярной области подростка с гигантской аденомой гипофиза через 12 месяцев терапии каберголином

При осмотре нейроофтальмолога выявлено расширение полей зрения по сравнению с исследованием 12-месячной давности.

Таким образом, выраженная положительная динамика размеров аденомы гипофиза, регресс зрительных нарушений на фоне медикаментозной терапии, даже без нормализации гормональных показателей крови, определили целесообразность продолжения консервативной терапии каберголином с увеличением дозы препарата до 3 мг в неделю под контролем уровня пролактина и МРТ головного мозга.

Обсуждение

Особенностью представленного клинического случая является наличие гигантской пролактин-секретирующей аденомы гипофиза у подростка в сочетании с неврологическими, офтальмологическими, половыми и метаболическими нарушениями, успешно купированными на фоне медикаментозной терапии каберголином.

Гигантские пролактиномы — редкие инвазивные большие опухоли гипофиза, наиболее часто встречающиеся у взрослых мужчин [6, 17]. Обычно под гигантскими опухолями подразумеваются аденомы, максимальный диаметр которых ≥ 40 мм. Проллактиномы редко выявляются у детей, но при этом характеризуются большими размерами и инвазивным ростом. Так, в исследованиях Colao A.M. и соавт. микроаденомы выявлены у 10 из 17 девочек, тогда как макропролактиномы — у 7 из 9 мальчиков [5]. Описано немного случаев наличия гигантских пролактином у лиц детского и подросткового возраста [15].

Ввиду того, что среди детей отмечается большая частота развития макропролактином, у них чаще выявляются и неврологические симптомы [8]. Они сходны у пациентов с макроаденомами и развиваются в результате объемного роста и повреждения перекреста зрительных нервов. Неврологические симптомы включают в себя головную боль, зрительные нарушения, варьирующиеся от скотом и квадрантного нарушения зрения до классической битемпоральной гемианопсии. В данном клиническом случае у подростка имелось наличие офтальмоневрологических нарушений в виде интенсивных головных болей, битемпоральной гемианопсии.

Агонисты дофамина, такие как бромокриптин и каберголин, являются препаратами выбора для лечения взрослых пациентов с гиперпролактинемией и пролактиномами. При пролактиномах эти препараты нормализуют уровень пролактина и позволяют значительно уменьшить размер опухоли у большинства пациентов. Огромный опыт использования демонстрирует их эффективность в лечении пролактином различного размера у взрослых [3, 12]. Вследствие более редкой встречаемости пролактином у детей

и подростков и небольшого опыта применения агонистов дофамина в педиатрической практике оптимальные дозы препаратов не подобраны. Например, в работе Colao A.M. и соавт. представлен опыт применения бромокриптина и каберголина у подростков с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза. Описано 26 случаев выявления пролактином у детей в возрасте от 7 до 17 лет, период наблюдения которых составил в среднем 15 лет. У 15 пациентов выявлены макропролактиномы и у 11 — микропролактиномы; все обследуемые получали терапию бромокриптином в течение 1–18 лет. Со временем у 21 подростка в возрасте старше 16 лет лечение бромокриптином было заменено на каберголин, на фоне терапии которым отмечалось меньшее проявление побочных эффектов и более высокий индекс комплаентности, а также выявлен более высокий процент уменьшения размеров пролактином и нормализации уровня пролактина [5].

В исследовании Corsello S.M. и соавт. монотерапия каберголином применялась у 10 мужчин с гигантскими пролактиномами. Кроме нормализации уровня пролактина при средней дозе препарата от 2 до 10 мг в неделю, было показано значительное уменьшение размеров опухоли от $50,7 \pm 8,8$ до $22,0 \pm 8,8$ см³ ($p=0,0003$) за 12 месяцев [6].

Метаболические нарушения у пациентов с повышенным уровнем пролактина, по данным ряда авторов, составляют до 49%. Отмечается высокая распространенность избыточной массы тела у больных с синдромом гиперпролактинемии, но генез ее до конца не изучен. По данным таких исследований, на фоне развития гиперпролактинемии наблюдается увеличение массы тела и ее регрессия при нормализации пролактина в сыворотке крови на фоне лечения агонистами дофамина [1, 2, 18]. Нарушение жирового обмена у пациента с гигантской пролактиномой, проявившееся увеличением массы тела до 77 кг, ОТ и соотношения ОТ/ОБ, лабораторно — дислипидемией II а типа. На фоне медикаментозной терапии каберголином наблюдалось снижение массы тела на 11 кг за 12 месяцев, нормализация липидного обмена.

Таким образом, пролактин-секретирующие аденомы гипофиза у подростков встречаются довольно редко, имеют большие размеры, особенно у мальчиков, и сопровождаются задержкой полового и физического развития, отсутствием вступления в пубертат и, нередко, нейроофтальмологическими и метаболическими нарушениями. Каберголин в составе медикаментозной терапии является препаратом выбора в лечении пролактином у взрослых пациентов. Представленный нами клинический случай демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость этого препарата у мальчика 14 лет, что позволило на данном этапе воздержаться от оперативного лечения.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея. М.: Медицина 1985; 253.
2. Романцова Т.И. Особенности клинической симптоматики, диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин / Дисс. д.м.н., 2001.

3. Bevan J.S., Webster J., Burke C.W. & Scanlon M.F. Dopamine agonists and pituitary tumour shrinkage // *Endocrine Reviews* – 1992. – 13; 220–240.
4. Blackwell R.E., Younger B.J. Long-term medical therapy and follow up of pediatric adolescent patients with prolactin-secreting macroadenomas // *Fertil Steril*. 1986; 45: 713–716.
5. Colao A., Loche S., Cappa M., Sarno A.D., Landi M.L., Sarnacchiaro F. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1998; 83: 2777–2780.
6. Corsello S.M., Ubertini G., Altomare M., Lovicu R.M., Migneco M.G., Rota C.A. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment // *Clinical. Endocrinol.*; 2003; 58: 662–670.
7. Davis C.H., Odom G.L., Woodhall B. Brain tumors in children: clinical analysis of 164 cases // *Pediatrics* 1956; 18: 856–870.
8. Fideleff H.L., Boquete H.R., Sequera A., Suarez M., Sobrado P. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2000; 13: 261–267.
9. Howlett T.A., Wass J.A., Grossman A. Prolactinomas presenting as primary amenorrhoea and delayed or arrested puberty: response to medical therapy // *Clin. Endocrinol.*; 1989; 30: 131–140.
10. Lafferty A.R., Chrousos G.P. Pituitary tumors in children and adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1999; 84: 4317–4323.
11. Mindermann T., Wilson C.B. Pediatric pituitary adenomas // *Neurosurgery*; 1995; 36: 259–269.
12. Molitch M.E., Elton R.L., Blackwell R.E., Caldwell B., Chang, R.J., Jaffe R., Joplin G., Robbins R.J. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 1985; 60: 698–705.
13. Myai K., Ichinara K., Kondo K., Mori S. Asymptomatic hyperprolactinemia and prolactinoma in general population-mass screening by paired assays of serum prolactin // *Clin. Endocrinol.*; 1986; 25: 549–554.
14. Oberfield S.E., Nino M., Riddick L. Combined bromocriptine and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient children with macroprolactinoma in situ // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1992; 75: 87–90.
15. Ori Eyal, Lena N. Naffaa, Deborah A. Elder. A case of macroprolactinoma and elevated insulin-like growth factor-I in a young boy // *Acta Paediatrica*; 2005; 94: 1852–1854.
16. Shrivastava R.K., Arginteanu M.S., King W.A. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up // *Journal of Neurosurgery*; 2002; 97: 299–306.
17. Tyson D., Reggiardo D., Sklar C., David R. Prolactin-secreting macroadenomas in adolescents. Response to bromocriptine therapy // *Am. J. Dis. Child.*; 1993; 147: 1057–1061.
18. Weaver J.U., Noonan K., Kopelman P.G., Coste M. Impaired prolactin secretion and body fat distribution in obesity // *Clin. Endocrinol.*; 1990; 32(5): 641–646.

Гиниятуллина Е.Н.	клинический аспирант ФГУ ЭНЦ E-mail: toriel7@yahoo.com
Дзеранова Л.К.	д.м.н., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ E-mail: metabol@endocrincentr.ru
Григорьев А.Ю.	к.м.н., зав. отделением нейрохирургии ФГУ ЭНЦ E-mail: medway@list.ru
Воронцов А.В.	д.м.н., проф., зав. отд. лучевой диагностики ФГУ ЭНЦ E-mail: mr2005@mail.ru
Пигарова Е.А.	к.м.н., н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ E-mail: kpigarova@gmail.com
Рожинская Л.Я.	д.м.н., зав. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ E-mail: rozh@endocrincentr.ru