

Особенности ведения пациентов с гиперпролактинемией при объемных образованиях гипоталамо-гипофизарной области на примере клинического случая

Фролова Т. М., Воротникова С. Ю., Шутова А. С., Дзеранова Л. К.

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гиперпролактинемия представляет собой стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне повышения уровня пролактина, наиболее характерными проявлениями которого являются дисфункция репродуктивной системы и нарушения жирового и углеводного обменов, включающие изменение массы тела, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность. В данной работе представлен клинический случай гиперпролактинемии у юноши с объемным образованием гипоталамо-гипофизарной области и особенности дифференциальной диагностики пролактиномы и краниофарингиомы. В статье продемонстрировано, что инициация лечения дофаминомиметиками способствует установлению правильного диагноза и определению дальнейшей тактики ведения – терапевтической или хирургической.

Ключевые слова: Гиперпролактинемия, краниофарингиома, пролактинома, агонисты дофаминовых рецепторов.

Для цитирования: Фролова Т. М., Воротникова С. Ю., Шутова А. С., Дзеранова Л. К. Особенности ведения пациентов с гиперпролактинемией при объемных образованиях гипоталамо-гипофизарной области на примере клинического случая. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 64-69. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-28

Management peculiarities of patients with hyperprolactinemia in case of mass formations of the hypothalamic-pituitary region: a clinical case

Tatyana M. Frolova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Aleksandra S. Shutova, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperprolactinemia is a condition characterized by persistently elevated blood prolactin level. The most prominent manifestations of it are reproductive dysfunction, as well as fat and carbohydrate metabolism disorders, including body weight gain, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, and insulin resistance. We describe here a case of hyperprolactinemia in a young man and perform differential diagnosis of prolactinoma with craniopharyngioma. The article demonstrates that initiation of treatment with dopamine agonists allows us to make a correct diagnosis and to determine optimal tactic of management – either therapy or surgery.

Key words: Hyperprolactinemia, craniopharyngioma, prolactinoma, dopamine receptor agonists, stalk effect.

For citation: Tatyana M. Frolova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Aleksandra S. Shutova, Larisa K. Dzeranova. Management peculiarities of patients with hyperprolactinemia in case of mass formations of the hypothalamic-pituitary region: a clinical case. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 64-69. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-28

Актуальность

Гиперпролактинемия представляет собой стойкое избыточное содержание пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне повышения уровня пролактина, наиболее характерными проявлениями которого являются патологические изменения

репродуктивной системы, а также метаболические нарушения, проявляющиеся избыточной массой тела, ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе [1]. В зависимости от этиологического фактора гиперпролактинемия разделяется на физиологическую – обусловленную беременностью, лактацией, коиту-

сом, физической нагрузкой и психо-эмоциональным напряжением — и патологическую. Распространенность последней колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тысяч человек [2,3,4]. Наиболее частой причиной гиперпролактинемии является наличие лактотрофной аденомы — пролактиномы, на долю которой приходится около 30% — 40% всех гормонально-активных аденом гипофиза. Избыточная секреция ПРЛ у мужчин проявляется снижением или отсутствием либидо и потенции, бесплодием, гинекомастией.

Причиной патологической гиперпролактинемии также могут выступать объемные образования гипоталамо-гипофизарной области — нелактотрофные аденомы гипофиза, кисты, гранулематозные и инфильтративные заболевания гипоталамо-гипофизарной области, приводящие к развитию stalk-эффекта (сдавление ножки гипофиза, обуславливающее нарушение поступления дофамина к лактотрофам) [5,6]. Примерно в 2,3% процентах случаев таким образованием является краниофарингиома (КФ), чаще у пациентов детского и подросткового возраста [7].

Краниофарингиома имеет низкую степень гистологической злокачественности и формируется из остатков эпителия кармана Ратке. Выявляемость данной патологии от 0,5 до 2 случаев на миллион человек в год [8]. Локализуется КФ в sellarной и parasellarной областях и из-за своего расположения нередко приводит к тяжелым эндокринным последствиям, в том числе и к дисбалансу энергообмена с развитием ожирения или кахексии [9].

Необходимо подчеркнуть, что значимым компонентом клинической картины гиперпролактинемии любой этиологии может являться усиление аппетита, что, в совокупности с метаболическими нарушениями, приводит к увеличению массы тела и ожирению [10, 11].

Учитывая механизмы, реализующие эффекты ПРЛ, наиболее вероятными причинами увеличения массы тела при патологической гиперпролактинемии являются: 1) повышение аппетита, обусловленное орексигенным эффектом ПРЛ, 2) изменения метаболизма жировой ткани: активация адипогенеза, ингибирование липогенеза, снижение секреции адипонектина и лептинорезистентность, 3) уменьшение энергозатрат вследствие нарушения трансдифференциации белых адипоцитов в бурые [12, 13].

По результатам проведенных исследований отмечена зависимость частоты метаболических нарушений от уровня повышения пролактина [15, 16]. Избыточная масса тела и/или ожирение выявлены у 40% больных с умеренной гиперпролактинемией и у 46% — с выраженной гиперпролактинемией (более 2000 мЕД/л) [14]. В исследовании А. Colao среди 219 пациентов с патологической гиперпролактинемией жалобы на увеличение веса наблюдались у 94% женщин и 53% мужчин [15].

Выявление этиологии гиперпролактинемии — важнейший аспект персонализированного подхода к ведению пациентов, определяющий дальнейшую тактику: консервативную или хирургическую.

В данном клиническом случае подчеркивается значимость своевременной дифференциальной диагностики синдрома гиперпролактинемии при наличии объемного образования гипоталамо-гипофизарной области для правильной постановки диагноза, улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Клинический случай

У пациента А., 19 лет, заболевание манифестировало в декабре 2018 г. с нарушениями полей зрения и прогрессивного увеличения массы тела на 11 кг за 3—4 месяца (вес 78 кг, ИМТ 25,2 кг/м²) (рис. 1, рис. 2). Пациент с 11 лет отмечал прибавку в весе, повышение аппетита, редкие головные боли. Несмотря на соблюдение правильного питания, регулярные занятия спортом в течение двух лет, достичь снижения массы тела не удавалось. При стационарном обследовании в январе 2019 г. выявлено сужение полей зрения, преимущественно левого глаза с латеральной стороны



Рисунок 1. Внешний вид пациента до терапии (2018 г.)



Рисунок 2. Внешний вид пациента на фоне терапии (2020 г.)

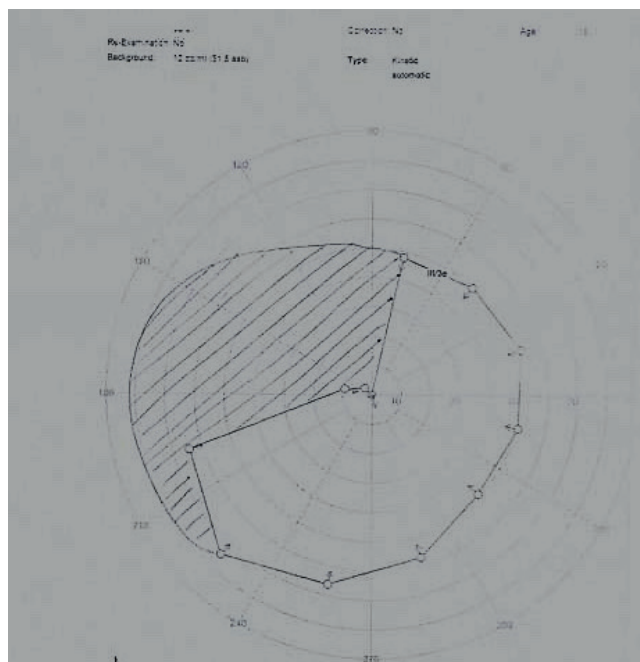


Рисунок 3. Компьютерная периметрия, левый глаз, 2019 г.

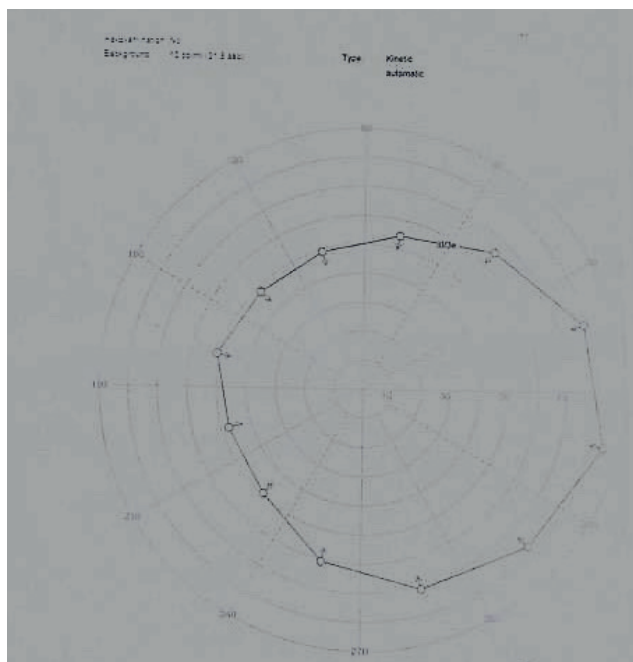


Рисунок 4. Компьютерная периметрия, правый глаз, 2019 г.

(рис. 3, рис. 4), отмечено повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови до 21613 мЕд/л (109–557). По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлено кистозно-солидное опухолевое образование, размерами 28х26х42 мм (рис. 5, рис. 6; таб. 1). МРТ-признаки в большей степени соответствовали краниофарингиоме. Установлено наличие вторичного гипотиреоза – тироксин свободный (T_4 св.) – 5.73 пмоль/л (8–20), тиреотропный гормон (ТТГ) – 3.43 мкМЕ/мл (0.3–4.0) (таб. 2). Иницирована терапия каберголином 0.25 мг 2 раза в неделю, левотироксин-ом натрия- 25–50 мкг/сут (через день).

Таблица 1
Динамика изменения размеров пролактиномы на фоне терапии

Дата	Размеры пролактиномы, мм
01.2019	28 x 26 x 42
02.2019	24 x 23 x 35
06.2019	21 x 22 x 21
03.2020	6,5 x 15 x 17
05.2021	4 x 12 x 13

При обследовании в феврале 2019 г. на фоне терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров новообразования до 24х23х35 мм, выраженного снижения уровня ПРЛ в крови до 84,42 мЕд/л, однако зрительные нарушения сохранялись. На фоне приема левотироксина натрия достигнута компенсация вторичного гипотиреоза (T_4 св. – 12,8 пмоль/л). В апреле 2019 г. пациент впервые находился на стационарном обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: уровень ПРЛ снизился до 30,8 мЕд/л (60–510), в связи с чем доза каберголина уменьшена до 0.25 мг в неделю. Впер-

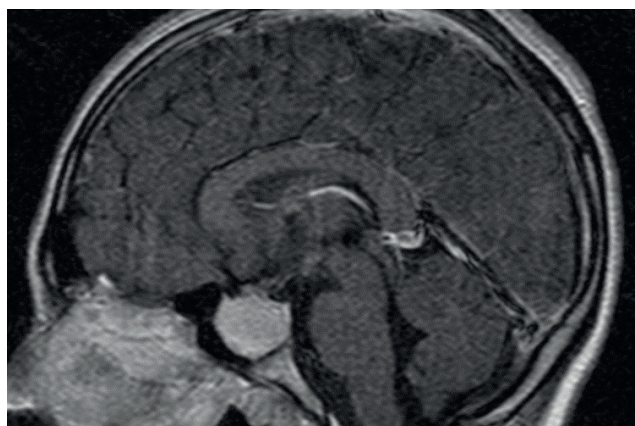


Рисунок 5. МРТ головного мозга, до лечения (сагиттальная проекция, 2019 г.)

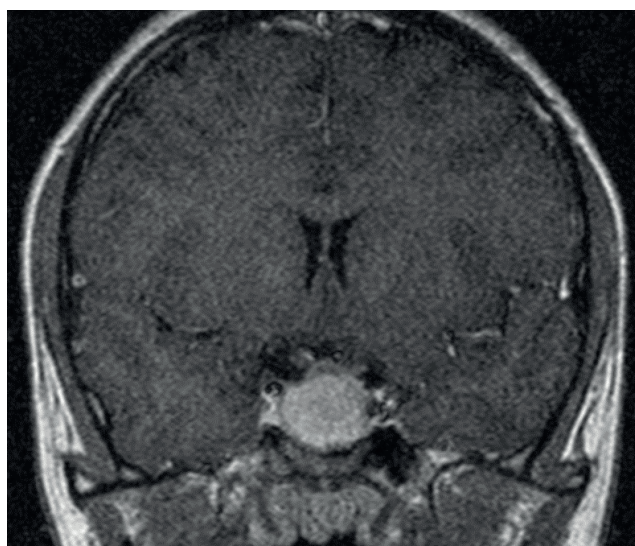


Рисунок 6. МРТ головного мозга, до лечения (коронарная проекция, 2019 г.)

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей

Дата	Гормональный профиль					
	ПРЛ, мЕд/л	Каберголин, мг/неделю	ТТГ, мкМЕ/мл	T ₄ св., пмоль/л	Левотироксин натрия, мкг/сутки	Тестостерон, нмоль/л
01.2019	21613.5	—	3.43	5.73	—	—
02.2019	84.42	0.5	2.58	12.8	25/50 ¹	—
04.2019	30.8	0.25	—	11.2	25/50 ¹	9,57
06.2019	137.8	0.25	—	12.2	50	13.6
03.2020	219.2	0.125	2.41	11.6	50	—
05.2021	104.1	0.125	2.58	14.3	50	17.1

¹ прием через день

вые выявлен нормогонадотропный гипогонадизм: тестостерон 9,57 нмоль/л, лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 2,85 ЕД/л, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 2,06 Ед/л. На фоне приема левотироксина 25/50 мкг через день уровень T₄ св. — 11.2 пмоль/л, увеличена ежедневная доза левотироксина натрия до 50 мкг. Отмечался регресс хиазмального синдрома, однако прогрессировало снижение остроты зрения на левый глаз (на 0.1). Пациент консультирован нейрохирургом, рекомендовано хирургическое лечение, в связи с чем в июне 2019 г. повторно планово госпитализирован. При обследовании на фоне приема 0.25 мг каберголина 1 раз в неделю, уровень пролактина оставался в пределах референсного интервала — 137 мЕд/л. По данным МРТ головного мозга отмечалась положительная динамика, размеры образования: 21*22*21 мм. Осмотрен офтальмологом, сохранялось выпадение поля зрения левого глаза с латеральной стороны без отрицательной динамики. При повторной консультации нейрохирурга, в связи с высокой чувствительностью образования к терапии малыми

дозами каберголина, абсолютных показаний к оперативному лечению не наблюдалось, рекомендовано продолжить медикаментозную терапию в прежнем объеме. На фоне дальнейшего лечения гиперпролактинемии уровень тестостерона восстановился.

Ввиду высокой чувствительности к препарату пациенту по месту жительства был скорректирован прием каберголина до 0,125 мг/неделю (1/4 таблетки).

При госпитализации в марте 2020 г. наблюдался устойчивый тренд положительных изменений: размеры образования гипофиза уменьшились до 6,5*15*17 мм, подтверждена медикаментозная компенсация гиперпролактинемии на фоне терапии минимальными дозами каберголина. Уровень ПРЛ в сыворотке крови находился в пределах референсных значений (ПРЛ 219 мЕд/л), наблюдалось частичное восстановление полей зрения (рис. 7, рис. 8). По согласованию с нейрохирургом принято решение о продолжении консервативной терапии.

При повторной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в мае 2021 г.

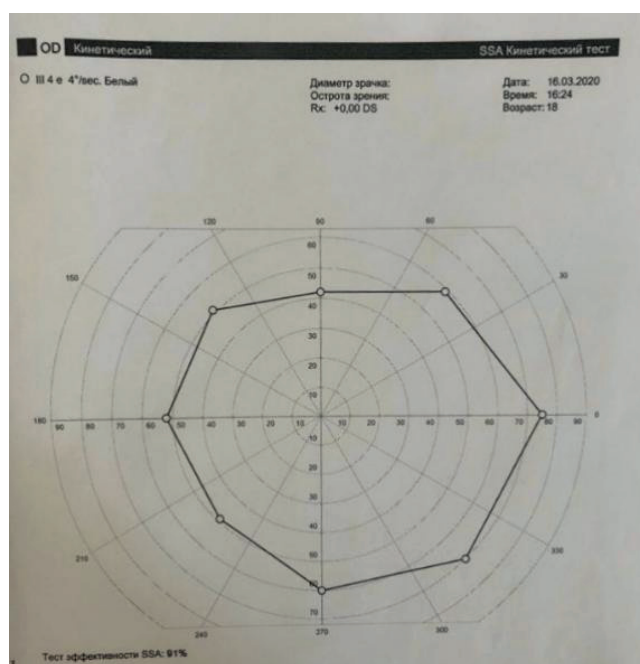


Рисунок 7. Компьютерная периметрия, правый глаз, 2020 г.

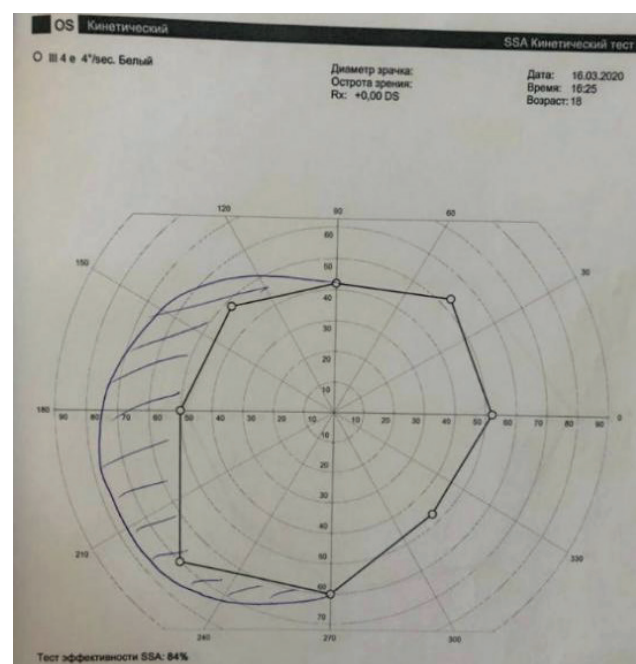


Рисунок 8. Компьютерная периметрия, левый глаз, 2020 г.

сохранялась медикаментозная компенсация гиперпролактинемии (ПРЛ 104.1 мЕд/л), продолжен прием каберголина в прежнем объеме (0,125 мг в неделю). По МРТ — положительная динамика (рис. 9, рис. 10). Масса тела за весь период лечения снизилась с 78 кг до 60 кг (ИМТ 19,8 кг/м²), несмотря на достаточное соблюдение диетотерапии и отсутствие регулярных физических нагрузок.



Рисунок 9. МРТ головного мозга на фоне лечения (коронарная проекция, 2021 г.).

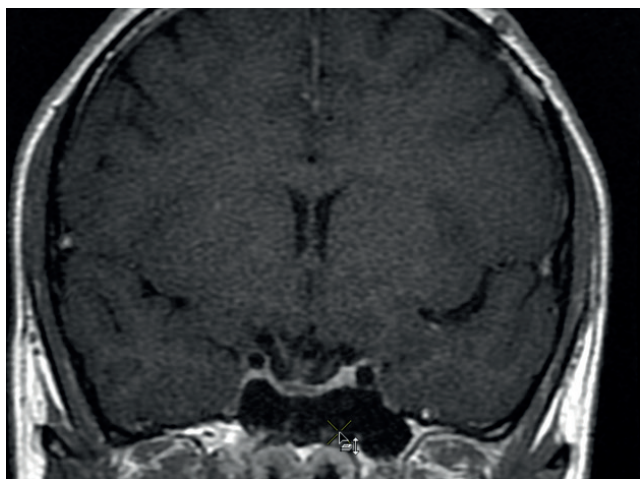


Рисунок 10. МРТ головного мозга на фоне лечения, (сагиттальная проекция 2021 г.)

Обсуждение

Вне зависимости от этиологии, патологическое влияние гиперпролактинемии реализуется в организме сходным образом. Врачу крайне важно корректно

интерпретировать особенности клинической картины, лабораторные данные и эффективность проводимой медикаментозной терапии с целью формирования стратегии лечения пациента.

Направляющим маркером в проведении клинического анализа может служить период от возникновения жалоб до развернутой клинической картины. В представленном нами случае этот промежуток был коротким, первыми симптомами стали нарушение полей зрения и резкий набор массы тела, в то время как при истинной краниофарингиоме клиническая картина развивается постепенно.

Следует подчеркнуть, что окончательный диагноз ставится, основываясь на данных гистологического исследования. Тем не менее показатели лабораторных анализов способны сузить дифференциальный поиск. В представленном клиническом случае, степень выраженности гиперпролактинемии (уровень пролактина сыворотки крови составлял более 20000 мМЕ/мл) при наличии объемного образования хиазмально-селлярной области, несмотря на данные МРТ более свидетельствовала о наличии пролактин-секретирующей опухоли. Согласно литературным данным в случае краниофарингиомы уровень ПРЛ в крови обычно не превышает 3000 мМЕ/л. При этом, следует упомянуть, что более высокие значения ПРЛ могут указывать на казуистическое сочетание краниофарингиомы с пролактиномой [17].

Для понимания этиологии гиперпролактинемии необходимо регулярно оценивать эффективность проводимой медикаментозной терапии каберголином. В представленном примере уровень пролактина достиг своих референсных значений уже через 1,5 месяца терапии, наблюдалась положительная динамика размеров аденомы. Однако, такая повышенная чувствительность пролактиномы к лечению является скорее исключением, чем правилом. Тем не менее, отсутствие даже минимальной динамики размеров образования на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов может свидетельствовать об иной гистологической природе образования (например, о краниофарингиоме) [18].

Несмотря на то, что первоначально объемное образование на МРТ-картине пациента А. было расценено как краниофарингиома, стремительное развитие клинической картины, выраженная гиперпролактинемия и хороший ответ на терапию агонистом дофаминовых рецепторов не оставляет возможности усомниться в диагнозе «пролактинома».

Первоначальное предположение о наличии краниофарингиомы было обусловлено подростковым возрастом пациента, так как пролактиномы, действительно, реже встречаются в детской и подростковой возрастной группе, чем во взрослой популяции.

Оценка эффективности проводимой терапии не только помогает установить предварительный диагноз, но

и является определяющим фактором разрешения дилеммы терапевтической или хирургической тактики ведения. Важность этого выбора определяется последующим качеством и продолжительностью жизни пациентов.

Заключение

Окончательно тип опухоли может быть определен исключительно после осуществления гистологического исследования. Однако инициация консервативного лечения в случае патологической гиперпролактинемии позволяет провести дифференциальную диагностику. В случае пролактиномы лечение агонистами дофамина не только значительно снижает уровень ПРЛ, но и приводит к уменьшению размеров опухоли.

Необходимо отметить, что выжидательный подход с применением медикаментозной терапии позволяет

избежать неблагоприятных исходов оперативного лечения [19]. Агонисты дофаминовых рецепторов способствуют купированию неврологических симптомов, уменьшают размер опухоли у пациентов и нормализуют уровень пролактина в крови [20, 21].

Таким образом, представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что применение агонистов дофамина в лечении пролактин-секретирующей аденомы гипофиза сопровождается не только антипролиферативным эффектом по отношению к опухоли и восстановлением репродуктивной функции, но и устраняет негативные метаболические последствия патологической гиперпролактинемии, которые могут являться одним из наиболее ранних проявлений задолго до возникновения неврологической симптоматики.

Литература/References

1. Рымар О.Д., Воевода С.М., Шахтшнейдер Е.В., и др. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):180–189. doi: 10.14341/omet12475.
2. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2006;1(1):1–12. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.
3. 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.
4. 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. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.
5. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhoea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. N Engl J Med. 1977;296(11):589–600. doi: 10.1056/NEJM197703172961103.
6. Bloomgarden E, Molitch ME. Surgical treatment of prolactinomas: cons. Endocrine. 2014;47(3):730–3. doi: 10.1007/s12020-014-0369-9.
7. Korkmaz FN, Gökçay Canpolat A, Şahi n M, Çorapçioğlu D. Determination of the frequency of hyperprolactinemia-related etiologies and the etiology-specific mean prolactin levels. Minerva Endocrinol. 2021. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03386-8.
8. Hermann LM. Endocrine Reviews. 2014;35(3): 513–543. doi:10.1210/er.2013-1115.
9. Астафьева Л.И., Ключкова И.С., Калинин П.Л., и др. Ожирение и кахексия в качестве первых проявлений папиллярной краниофарингиомы. Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):43–49. doi: 10.14341/OMET2018143-49.
10. Woodside B. Prolactin and the hyperphagia of lactation. Physiol Behav. 2007;91(4):375–82. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.04.015.
11. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. Trends Endocrinol Metab. 2006;17(3):110–6. doi: 10.1016/j.tem.2006.02.005.
12. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. Ожирение и метаболизм. 2014;11(1):5–18. doi: 10.14341/omet201415-18.
13. Kirsch P, Kunadia J, Shah S, Agrawal N. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;30:13:1002320. doi: 10.3389/fendo.2022.1002320.
14. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Романцова Т.И., и др. Результаты длительного наблюдения за больными с умеренной гиперпролактинемией. Проблемы Эндокринологии. 2002;48(3):18–22. doi: 10.14341/probl11608.
15. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol. 2003;148(3):325–31. doi: 10.1530/eje.0.1480325.
16. Pereira-Lima JF, Leães CG, Freitas Neto FM, et al. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. Res J Endocrinol Metab. 2013;1:2. doi: 10.7243/2053-3640-1-2.
17. Clark AJ, Cage TA, Aranda D, et al. Treatment-related morbidity and the management of pediatric craniopharyngioma: a systematic review. J Neurosurg Pediatr. 2012;10(4):293–301. doi: 10.3171/2012.7.PEDS11436.
18. Gan HW, Bulwer C, Jeelani O, et al. Treatment-resistant pediatric giant prolactinoma and multiple endocrine neoplasia type 1. Int J Pediatr Endocrinol. 2015(1):15. doi: 10.1186/s13633-015-0011-5.
19. Kharb S, Pandit A, Garg MK, Brar KS. Rapid improvement in visual field with cabergoline in suprasellar tumor in a young adult: Clinical dilemma solved and surgery averted. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(6):1052–3. doi: 10.4103/2230-8210.103043.
20. Дзеранова Л.К., Федорова Н.С., Воронникова С.Ю., Пигарова Е.А. Описание клинических портретов пациентов с гиперпролактинемией. Ожирение и метаболизм. 2018;15(3):65–69. doi: 10.14341/omet19866.
21. Астафьева Л.И. Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактинсекретирующих макроаденом гипофиза. 2012; Автореф. дис. д. м. н.

Отношения и деятельность: нет.

Воронникова С. Ю. — канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru,

Дзеранова Л. К. — д-р. мед. наук, г.н.с., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, eLibrary SPIN: 2958-5555, e-mail: dzeranovalk@yandex.ru,

Шутова А. С. — аспирант, врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com,

*Фролова Т. М. — ординатор; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-1224>; e-mail: frolova.tatiana@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: frolova.tatiana@mail.ru

Рукопись получена 01.09.2023 Рецензия получена 02.10.2023 Принята к публикации 16.10.2023

Relationships and Activities: none.

Svetlana Yu. Voronnikova — Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; e-mail: bra_svetix@list.ru

Larisa K. Dzeranova — D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>, e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Aleksandra S. Shutova — postgraduate student, endocrinologist, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

*Tatyana M. Frolova — resident, MD, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-1224>; e-mail: frolova.tatiana@mail.ru

*Corresponding author: frolova.tatiana@mail.ru

Received: 01.09.2023 Revision Received: 02.10.2023 Accepted: 16.10.2023