

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.432-006

НООК-ЭФФЕКТ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Циберкин А. И., Тимкина Н. В., Заячковский Н. А., Пальцев А. А.,
Гринева Е. Н.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Циберкин Александр Иванович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tsibern1@gmail.com

Статья поступила в редакцию 23.06.2023
и принята к печати 14.08.2023.

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе мы описали случай, который иллюстрирует клиническую значимость hook-эффекта, лабораторного феномена, когда определяемый уровень гормона оказывается ложно заниженным из-за связывания сигнальных антител при очень высоком истинном значении исследуемого показателя.

У пациента с впервые выявленной макроаденомой гипофиза размером 2,7 x 1,7 x 2,1 см при лабораторном обследовании выявили увеличение пролактина до 878,6 мМЕ/мл (105,0–540,0 мМЕ/мл). Изменения расценили как вторичное повышение пролактина вследствие «синдрома ножки» гипофиза, и больного направили на хирургическое лечение с представлением о гормонально неактивной макроаденоме гипофиза. При поступлении в стационар уровень пролактина проконтролировали повторно с использованием более современной тест-системы, и показатель составил 2 296,0 нг/мл (4,0–15,2) без обнаружения значимого количества макропролактина. Степень гиперпролактинемии свидетельствовала в пользу наличия у пациента макропролактиномы. Его выписали из нейрохирургического отделения с рекомендацией приема агонистов дофамина, на которую пациент показал отличный биохимический ответ. Персонализированный подход к дифференциальной диагностике гиперпролактинемии, в котором учитывается не только широкий спектр патологических состояний, но и ряд лабораторных феноменов, позволяет снизить риски неоправданных хирургических вмешательств у пациентов с пролактиномами.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, нейроэндокринология, пролактинома, hook-эффект.

Для цитирования: Циберкин А.И., Тимкина Н.В., Заячковский Н.А., Пальцев А.А., Гринева Е.Н. Ноок-эффект в практике эндокринолога: клинический случай. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(5):82-87. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-82-87. EDN: BLKBFW

HOOK-EFFECT IN THE ENDOCRINOLOGY PRACTICE: CASE-REPORT

Tsiberkin A. I., Timkina N. V., Zayachkovskiy N. A., Paltsev A. A., Grineva E. N.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tsiberkin Alexander I.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: tsibern1@gmail.com

Received 23 June 2023; accepted 14 August 2023.

ABSTRACT

In this study, we described a case that illustrates the clinical significance of the hook-effect, a laboratory phenomenon when the measured hormone level is falsely lowered due to the binding of signaling antibodies with high analyte concentration. In a patient with a newly diagnosed 2.7 x 1.7 x 2.1 cm pituitary macroadenoma, laboratory testing revealed an increase in prolactin level to 878.6 mMU/ml (105.0–540.0 mMU/ml). The abnormality was interpreted as a secondary increase hyperprolactinemia due to pituitary stalk compression, and the patient was referred for surgery. Upon admission to the hospital, the prolactin level was measured repeatedly using a more modern test system and the level was 2 296.0 ng/ml (4.0–15.2) without detecting a significant amount of macroprolactin. The degree of hyperprolactinemia indicated the presence of macroprolactinoma. The patient was discharged from the neurosurgical department with a recommendation to start dopamine agonists treatment, which showed an excellent biochemical response. A personalized approach to the differential diagnosis of hyperprolactinemia, which takes into account not only a wide range of pathological conditions, but also a number of laboratory phenomena, reduces the risks of unjustified surgical interventions in patients with prolactinomas.

Key words: hook-effect, hyperprolactinemia, neuroendocrinology, prolactin.

For citation: Tsiberkin AI, Timkina NV, Zayachkovskiy NA, Paltsev AA, Grineva EN. Hook-effect in the endocrinology practice: case-report. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(5):82-87. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-82-87. EDN: BLKBFW

ВВЕДЕНИЕ

Гиперпролактинемия — это распространенный эндокринный синдром, характеризующийся повышенным уровнем пролактина в крови [1]. Основной причиной гиперпролактинемии являются пролактиномы, которые, по данным популяционных исследований, занимают первое место среди гормонально активных аденом гипофиза с распространенностью 47 случаев на 100 000 населения [2]. В подавляющем большинстве случаев имеется прямая корреляция между размером пролактиномы и сывороточной концентрацией пролактина [1, 3]. Однако описаны случаи нормального уровня пролактина или его незначительного повышения у пациентов с макропролактиномами [4]. Причиной такого ложно низкого уровня пролактина считают hook-эффект — лабораторный артефакт в иммунорадиометрической методике определения пептидных гормонов, когда определяемый уровень гормона оказывается ложно заниженным из-за связывания сигнальных антител при очень высоком истинном значении показателя [4].

Ниже мы описываем клинический случай, который иллюстрирует важность hook-эффекта, наличие которого у пациента с аденомой гипофиза привело к получению ложно низкого значения пролактина, в результате чего диагноз пролактиномы не был установлен и была выбрана неправильная врачебная тактика: вместо назначения медикаментозной терапии пациент с диагнозом гормонально неактивной макроаденомы гипофиза был направлен на хирургическое лечение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 60 лет более 5 лет наблюдался у невролога в связи с головной болью, проводилась симптоматическая терапия. Около года назад он отметил прогрессирование головной боли, локализованной в лобно-теменной области, постепенное снижение зрения, появление шума в левом ухе. Пациента направили на магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, на которой выявили образование хиазмально-селлярной области с супраселлярным ростом и инвазией в левый кавернозный синус размером 2,7 x 1,7 x 2,1 см.

При первоначальной оценке функции передней доли гипофиза получили следующие данные: суточная экскреция свободного кортизола была в пределах референсных значений, кортизол крови в утренние часы составил 484,6 нмоль/л (138,0–690,0), адrenокортикотропный гормон (АКТГ) 30 пг/мл (до 46), гормон роста 0,1 нг/мл (0,13–9,88),

тиреотропный гормон (ТТГ) 2,1 мЕд/л (0,4–4,0), свободный тироксин (св. Т4) 16,5 пмоль/л (9,0–19,0) и пролактин 878,6 мМЕ/мл (105,0–540,0 мМЕ/мл). По результатам обследования сделали вывод об отсутствии гормональной активности образования гипофиза, вторичном повышении пролактина вследствие «синдрома ножки» гипофиза. В связи с супраселлярным ростом опухоли и признаками сдавления перекреста зрительных нервов пациента направили на хирургическое лечение с представлением о гормонально неактивной макроаденоме гипофиза.

Пациент поступил в нейрохирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. При осмотре: рост 182 см, масса тела 88 кг, индекс массы тела 26,6 кг/м², уровень артериального давления 123/78 мм рт. ст., ортостатической гипотензии не было, физикальное обследование без особенностей, фенотипических изменений, характерных для гиперкортицизма и акромегалии, не было, клинических и лабораторных данных в пользу надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета не обнаружили. При поступлении пересмотрели результаты МРТ головного мозга, подтвердили наличие макроаденомы гипофиза с супраселлярным ростом и инвазией в левый кавернозный синус (см. рис. 1). При периметрии офтальмолог описал битемпоральное сужение границ поля зрения.

В ходе контрольного обследования на предмет уточнения функции передней доли гипофиза уровень пролактина составил 2 296,0 нг/мл (4,0–15,2) без обнаружения значимого количества макропролактина, результат перепроверен дважды, лютеинизирующий гормон 2,2 мМЕ/мл (1,7–8,6), общий тестостерон 5,25 нмоль/л (8,8–29,0). Лабораторных данных в пользу гиперкортицизма, надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза и акромегалии не получили. Пациент отрицал и в медицинской документации отсутствовали какие-либо указания на прием препаратов, которые могли бы привести к повышению уровня пролактина.

Степень гиперпролактинемии свидетельствовала в пользу наличия у больного макропролактиномы. В связи с отсутствием неотложных показаний для оперативного вмешательства мужчина был выписан из нейрохирургического отделения. Ему рекомендовали прием каберголина со стартовой дозы 0,5 мг в неделю, с последующим увеличением дозы до 1,0 мг в неделю при удовлетворительной переносимости. Спустя 10 недель приема каберголина в дозе 1,0 мг в неделю пациент отметил улучшение самочувствия, уменьшение головной боли, побочные эф-

факты отрицал. Уровень пролактина крови снизился с 2 296,0 до 144,2 нг/мл (4,0–15,2), уровень общего тестостерона увеличился с 5,25 до 10,4 нмоль/л (8,8–29,0). При проведении пороговой компьютерной периметрии наблюдалось частичное разрешение бимпероральной гемианопсии. Терапию продолжили в прежней дозе, при контроле уровня пролактина через 8 недель по месту жительства показатель составил 1 187,2 мМЕ/мл (105,0–540,0), что соответствовало ~55,8 нг/мл (4,0–15,2), дозу каберголина увеличили до 1,5 мг в неделю, продолжается динамическое наблюдение пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай подчеркивает необходимость учитывать возможность наличия hook-эффекта при интерпретации результатов лабораторных исследований и проводить контрольное обследование для подтверждения диагноза перед принятием решения о дальнейшей тактике ведения. Превышение пролактина в 1,6 раза выше верхней границы референсного диапазона у пациента с опухолью гипофиза размером до 2,7 см расценили на амбулаторном этапе как следствие сдавления ножки гипофиза опухолью и направили больного на нейрохирургическое лечение. В стационаре при

повторном определении уровня пролактина без разведения с использованием более современной тест-системы показатель пролактина превысил верхнюю границу референсного диапазона в 151 раз, что однозначно соответствует макропролактиноме, при которой, согласно современным рекомендациям, в качестве первой линии терапии используют терапию агонистами дофамина [1, 3].

Дифференциальный диагноз между пролактиномой и другими опухолями гипофиза имеет принципиальное значение, поскольку первой линией в лечении пролактиномы является медикаментозная терапия, в то время как другие гормонально активные и неактивные опухоли гипофиза требуют хирургического вмешательства [1, 3]. При истинной гиперпролактинемии уровень пролактина пропорционален размеру опухоли, и считается, что при макропролактиномах типичный уровень пролактина составляет более 250 нг/мл [1, 3]. Однако важно учитывать, что при использовании иммунорадиометрической методики для определения пролактина возможно возникновение лабораторного артефакта, известного как hook-эффект [1, 3].

Этот феномен происходит при очень высоких концентрациях гормона, когда сигнальные антитела связываются с ним и приводят к ложно заниженным значениям [1, 3]. В литературе обсуждают

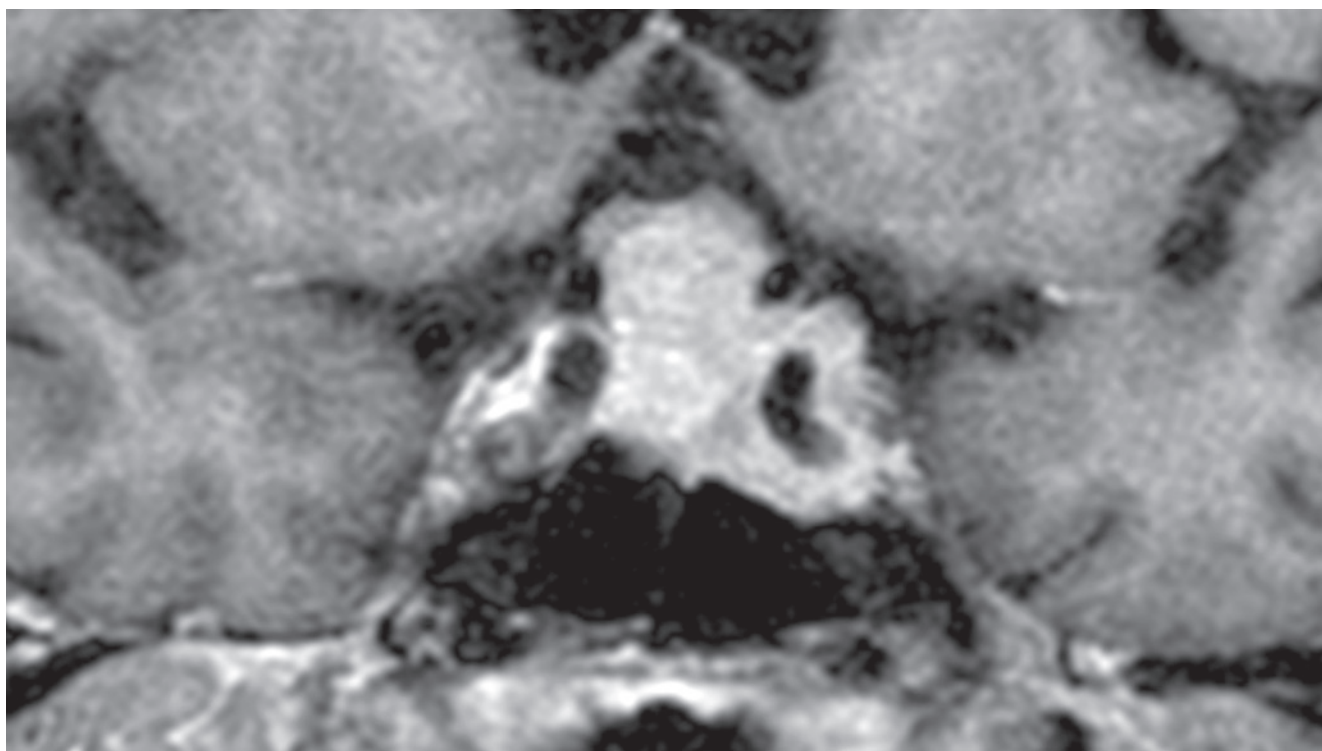


Рис. 1. МРТ головного мозга: образование хиазмально-селлярной области с супраселлярным ростом и инвазией в левый кавернозный синус

актуальность феномена hook-эффекта в связи с постоянным совершенствованием тест-систем [5, 6]. Так, Raverot с соавторами проанализировали 16 современных иммунорадиометрических наборов для определения пролактина и обнаружили, что 1 из 16 наборов оказался чувствителен к очень высокой концентрации пролактина: первоначальное значение было 150 нг/мл, тогда как при разведении истинное значение оказалось 17,900 нг/мл [6]. В заключении исследования авторы отмечают, что, хотя только небольшая часть современных тест-систем подвержена hook-эффекту, важно, чтобы врачи были осведомлены о нем, так как это может повлиять на клинические решения [6]. Если неизвестен используемый лабораторией метод определения пролактина, то при обнаружении макроаденомы гипофиза и уровне пролактина, который не соответствует размеру опухоли, рекомендуется перепроверить уровень пролактина с разведением сыворотки 1:100, чтобы исключить возможность hook-эффекта. [7]. Отсутствие должной настороженности в отношении hook-эффекта может привести к направлению пациентов с пролактиномами на необоснованное хирургическое лечение до оценки эффективности медикаментозной терапии, что подвергает больных избыточному риску, ассоциированному с трансфеноидальным вмешательством: риносинусит, менингит, ликворея, нарушения функции гипофиза, неврологический дефицит и другие общехирургические осложнения [6, 8].

Описанный нами клинический случай наглядно иллюстрирует важность hook-эффекта: из-за ложно заниженного уровня пролактина пациент с макропролактиномой может быть направлен на оперативное лечение. Персонализированный подход к дифференциальной диагностике гиперпролактинемии, в котором учитывается не только широкий спектр патологических состояний, но и ряд лабораторных феноменов, позволяет снизить риски неоправданных хирургических вмешательств у больных с пролактиномами.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Melnichenko 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 Russian [Мельни-

ченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. Проблемы эндокринологии. 2013;59(6):19–26].

2. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):347–355. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.04.002.

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):273–88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692.

4. Flesteriu M, Lee M, Pineyro MM, et al. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'. *J Neurooncol.* 2006;79(1):41–3. DOI: 10.1007/s11060-005-9108-7.

5. Raverot V, Perrin P, Chanson P, et al. Prolactin immunoassay: does the high-dose hook effect still exist? *Pituitary.* 2022;25(4):653–657. DOI: 10.1007/s11102-022-01246-8.

6. Petersenn S, Giustina A. Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. *Pituitary.* 2020;23(1):1–2. DOI: 10.1007/s11102-019-01025-y.

7. Illovayskaya IA, Ukhanova YA. Hyperprolactinemia and pituitary adenoma: management of patients. *FOCUS Endocrinologia.* 2021;4:15–18. In Russian [Иловайская И.А., Уханова Ю.А. Синдром гиперпролактинемии и аденомы гипофиза: тактика ведения пациентов. *FOCUS Эндокринология.* 2021;4:15–18]. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0044.

8. Bengtsson OF, Sunnergren O, Segerhammar I. Remission, complications, and overall survival in transsphenoidal pituitary surgery—a Swedish single-center experience of 578 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2023;165(3):685–692. DOI: 10.1007/s00701-022-05456-8.

Информация об авторах:

Циберкин Александр Иванович, врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тимкина Наталья Владимировна, врач-эндокринолог, младший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Заячковский Никита Анатольевич, врач-нейрохирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пальцев Артем Александрович, к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института эндокринологии, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Tsiberkin Alexander I., MD, Endocrinologist, Assistant of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Timkina Natalya V., MD, Endocrinologist, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Zayachkovskiy Nikita A., MD, Neurosurgeon of the Department of Neurosurgery No 6, Almazov National Medical Research Centre;

Paltsev Artem A., MD, PhD, Head of the Department of Neurosurgery No 6, Almazov National Medical Research Centre;

Grineva Elena N., D.M.Sc., Professor, Head of Institute of Endocrinology, Leading Research Scientist of Research Laboratory of Neuroendocrinology, World-Class Research Center for Personalised medicine, Almazov National Medical Research Centre.