

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 618.3 + 618.177

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАКТИНОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1 ТИПА

Кравчук Е. Н.¹, Цой У. А.¹, Середа С. В.², Гринева Е. Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр планирования семьи и репродукции», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кравчук Екатерина Никодимовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kravchuke@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.05.2022
и принята к печати 15.06.2022.

РЕЗЮМЕ

Пролактинома и связанная с ней гиперпролактинемия являются одной из основных причин бесплодия. Заболевание может развиваться в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1), и ведение таких пациентов может отличаться от лечения спорадических форм. В статье представлен клинический случай планировавшей беременность пациентки с пролактиномой, которая развилась в рамках синдрома МЭН1. Продемонстрирован индивидуальный подход в выборе лечебной тактики, позволивший решить задачу восстановления фертильности.

Ключевые слова: беременность, гиперпролактинемия, каберголин, МЭН1, нейрохирургия, пролактинома.

Для цитирования: Кравчук Е.Н., Цой У.А., Середа С.В., Гринева Е.Н. Индивидуальный подход в лечении пролактиномы у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):97-102. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-97-102

INDIVIDUAL APPROACH IN THE TREATMENT OF PROLACTINOMA IN A PATIENT WITH MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 SYNDROME

Kravchuk E. N.¹, Tsoy U. A.¹, Sereda S. V.², Grineva E. N.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Family Planning and Reproduction Center, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kravchuk Ekaterina N.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail:kravchuke@gmail.com

Received 22 May 2022; accepted 15 June 2022.

ABSTRACT

Prolactinoma and associated hyperprolactinemia is one of the main causes of infertility. The disease can develop within the framework of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1), and the management of such patients may differ from the treatment of sporadic forms. The article presents a clinical case of a patient with prolactinoma that developed as part of MEN1 syndrome who planned pregnancy. An individual approach to the choice of therapeutic tactics was demonstrated, which allowed solving the problem of restoring fertility.

Key words: cabergoline, hyperprolactinaemia, MEN1, neurosurgery, pregnancy, prolactinoma.

For citation: Kravchuk EN, Tsoy UA, Sereda SV, Grineva EN. Individual approach in the treatment of prolactinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):97-102. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-97-102

Список сокращений: ЛГ — лютеинизирующий гормон, МРТ — магнитно-резонансная томография, МЭН1 — синдром множественной эндокринной неоплазии тип 1, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПЖ — поджелудочная железа, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПЩЖ — парашитовидная железа, СТГ — соматотропный гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пролактинома — это аденома гипофиза, секретирующая пролактин, связанная с ней гиперпролактинемия приводит к гипогонадотропному гипогонадизму, нарушению менструального цикла, ановуляции и бесплодию [1]. Основным методом лечения является медикаментозная терапия агонистами дофамина, которая часто приводит к восстановлению менструального цикла, уменьшению размера опухоли и восстановлению фертильности более чем в 90 % случаев [2, 3]. В связи этим, согласно современным рекомендациям, консервативная терапия является вариантом выбора даже при наличии макроаденомы [2, 4]. Однако хирургическое лечение также может быть рассмотрено в отдельных случаях, например, при макроаденомах или при резистентности к консервативной терапии [5]. Нередко такие случаи характерны для генетически детерминированных вариантов заболевания. Так, при синдроме множественной эндокринной неоплазии тип 1 (МЭН1) одним из наиболее частых клинических проявлений является развитие аденом гипофиза, в частности пролактином [6]. Для этого синдрома характерно также развитие опухолей парашитовидных желез (ПЩЖ), эндокринной части поджелудочной железы (ПЖ) и целого ряда других локализаций [7, 8, 9]. По данным исследований при МЭН1 гораздо чаще встречаются макропролактиномы, и эффективность консервативной терапии ниже [10, 11, 12]. Развитие заболевания у пациентов с МЭН1 начинается в более молодом возрасте, таким образом, затрагивая женщин детородного возраста [13, 14]. Вопрос фертильности и ведения беременности у таких пациенток весьма актуален. При этом в литературе описано лишь несколько случаев ведения беременности у пациенток с МЭН1 [15, 16].

Мы представляем клинический случай пациентки с макропролактиномой в рамках синдрома МЭН1, планировавшей беременность.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В отделение эндокринологии в марте 2018 года была госпитализирована пациентка Б., 1991 года

рождения, с жалобами на аменорею более 10 лет, головные боли.

В 2017 году пациентка обратилась за медицинской помощью в связи с планированием беременности. При гормональном обследовании в 2017 году по месту жительства выявлена гиперпролактинемия до 5000 мМЕ/мл (105–540), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 4,8 МЕ/мл, лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 0,71 МЕ/мл. Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, выявившая в области гипофиза объемное образование с четкими неровными контурами, неоднородного изоинтенсивного сигнала размерами 2,3 x 1,9 x 2,6 см, распространяющееся в полость основной пазухи вверх к хиазме, латерально, муфтообразно охватывая сифоны внутренних сонных артерий. В связи с полученными данными пациентка была направлена в центр для определения дальнейшей тактики ведения.

Во время госпитализации было выполнено гормональное обследование: пролактин 6478 нг/мл (4,79–23,3), при этом супрессированы ЛГ 0,08 МЕ/л, ФСГ 0,21 МЕ/л. Подтверждено наличие гиперпролактинемии, гипогонадотропного гипогонадизма. Данных за косекрецию других гормонов передней доли гипофиза, недостаточность передней доли гипофиза получено не было. Пациентка была осмотрена офтальмологом, данных за гемипероральную гемианопсию не было.

Учитывая повышение уровня кальция амбулаторно, был оценен уровень кальция ионизированного 1,61 ммоль/л (1,11–1,29), паратиреоидного гормона (ПТГ) 125,40 пг/мл (15–65) и диагностирован первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) шеи выявлено увеличение правой нижней парашитовидной железы.

Кроме того, были выполнены компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием и эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ) панкреато-билиарной зоны, были выявлены четыре образования ПЖ с максимальным размером 16 мм. Была выполнена тонкоигльная аспирационная пункция двух образований наибольшего размера. При иммуногистохимическом исследовании подтверждена нейроэндокринная природа образований ПЖ, Grade 1 (Ki-67 менее 1 %). Учитывая наличие пролактиномы, верификацию ПГПТ и образований в ПЖ, поставлен диагноз МЭН1. Диагноз был поставлен клинически и не вызывал сомнения. По результатам молекулярно-генетического исследования синдром МЭН1 подтвержден, был выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене MEN1 (Chr11:64573708, NM_130799.2:c.C1045G:Gln349Ter).

Пациентке была рекомендована терапия каберголином 0,5 мг по 1 таблетке 2 раза в неделю, титрация дозы препарата в зависимости от уровня пролактина, контроль МРТ гипофиза через 3 месяца. 13.04.2018 г. было выполнено хирургическое лечение ПГПТ — удаление аденомы правой нижней паращитовидной железы, правой верхней и левой нижней паращитовидных желез, а также удаление тимуса. После операции ПТГ снизился до 7,39 пг/мл (11–65) и кальций общий нормализовался — 2,33 ммоль/л (2,1–2,55).

Так как выявленные образования поджелудочной железы были нефункционирующими, размер их не превышал 2 см, индекс пролиферативной активности составлял менее 1 %, было рекомендовано динамическое наблюдение.

Спустя год, в марте 2019 года, пациентка была повторно госпитализирована в отделение эндокринологии. Доза каберголина за это время была увеличена до 4 мг в неделю. По результатам гормонального обследования уровень пролактина снизился с 6478 до 103,75 нг/мл (4,79–23,3), отмечалось нарастание уровней ЛГ 2,55 МЕ/мл, ФСГ 1,39 МЕ/мл. Однако сохранялась аменорея. По данным контрольного МРТ размеры аденомы гипофиза остались прежними (2,2 x 2,8 x 2,9 см) по сравнению с данными от 2017 года. Таким образом, несмотря на положительную динамику показателей пролактина, ФСГ, ЛГ, клинические проявления гиперпролактинемии сохранялись, в связи с этим было принято решение о хирургическом лечении пролактиномы с целью уменьшения объема опухоли и повышения эффективности лечения.

В апреле 2019 года проведено хирургическое лечение: трансназальное-транссфеноидальное частичное удаление аденомы гипофиза. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования была выявлена аденома гипофиза, экспрессия пролактина в 100 % клеток, соматотропного гормона (СТГ) — в 10 %. После операции пациентке было рекомендовано продолжить терапию каберголином в дозе 3 мг в неделю под контролем пролактина.

При контроле от 2019 года МРТ гипофиза (через 6 месяцев после операции): признаки макроаденомы с меньшими размерами 9 x 18 x 16, уровень пролактина снизился до 73,54 нг/мл, ФСГ — 5,8 МЕ/л, ЛГ — 7,1 МЕ/л, эстрадиол — 28,4 нмоль/л (12,4–233), сохранялась аменорея. Доза каберголина была увеличена до 4 мг.

В дальнейшем, в результате телефонного контакта, удалось выяснить, что через несколько месяцев после операции уровень пролактина снизился до 53 нг/мл (4,79–23,30), у пациентки появились

нерегулярные менструации. По рекомендации гинеколога к терапии был добавлен дидрогестерон. На фоне данной терапии в начале 2021 года у пациентки наступила спонтанная беременность, каберголин был отменен, проводился контроль периметрии 1 раз в триместр. За время беременности клинических данных за рост аденомы гипофиза получено не было. Уровень кальция сохранялся в пределах нормы: кальций общий — 2,33, кальций ионизированный — 1,03 ммоль/л. Пациентка была родоразрешена в срок путем кесарева сечения по акушерским показаниям, новорожденный мальчик 7/86 Апгар. Послеродовый период протекал без осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай демонстрирует особенности ведения пациентов с пролактиномами при МЭН1. Согласно рекомендациям международного общества эндокринологов (Endocrine Society), выпущенным в 2012 году, тактика ведения в отношении пролактиномы при МЭН1 не отличается от стандартной [17]. Однако при ведении таких пациентов следует учитывать, что пролактиномы могут развиваться в более молодом возрасте и чаще резистентны к консервативному лечению [18, 19]. Вместе с тем, скорейшее купирование гиперпролактинемии и восстановление фертильности становится основной задачей лечения пролактиномы у женщин с синдромом МЭН1, так как одним из первых поводов для обращения за медицинской помощью у них является нарушение менструального цикла и бесплодие. Так, несмотря на длительную аменорею, наша пациентка активно обратилась за медицинской помощью только в связи с планированием беременности. Назначение стандартной терапии каберголином привело к значительному снижению уровня пролактина, однако этого было недостаточно для восстановления менструального цикла, несмотря на достижение субмаксимальной дозы препарата. В связи с планируемой беременностью от дальнейшего повышения дозы каберголина было решено воздержаться. Одним из вариантов лечения также является хирургическое удаление аденомы гипофиза [20, 21]. Учитывая то, что аденома гипофиза у нашей пациентки была крупных размеров, распространялась в полость основной пазухи, муфтообразно охватывала сифоны внутренних сонных артерий, полное удаление опухоли хирургическим путем было невозможно. Сама по себе эффективность операций при макропролактиномах невысока, излечения, по данным литературы, добиваются в 30–50 % случаев, но уменьшение объема образования позволяет добиться дальнейше-

го снижения пролактина и купирования симптомов [1]. Более того, согласно рекомендациям Endocrine Society, планирование беременности при недостаточном эффекте от терапии каберголином является дополнительным фактором для решения вопроса о хирургическом лечении [2]. Особенностью течения пролактиномы у нашей пациентки оказалось то, что, несмотря на значительное уменьшение объема опухоли после трансфеноидальной аденомэктомии, потребность в каберголине осталась такой же, как и до операции, но даже это не привело к нормализации уровня пролактина. Вместе с тем снижение пролактина оказалось достаточным для восстановления менструального цикла, овуляции и наступления беременности на фоне добавления дидрогестерона.

Наблюдение в ходе беременности соответствовало рекомендациям по ведению пациенток с пролактиномой — каберголин был отменен, проводился контроль клинической ситуации и периметрии [2]. Беременность протекала благоприятно, показания к выполнению кесарева сечения не были связаны с опухолью. В дальнейшем у пациентки нет противопоказаний к грудному вскармливанию, после завершения которого рекомендовано возобновление терапии каберголином с целью поддержания нормального уровня пролактина [22]. Кроме этого, учитывая результаты иммуногистохимического исследования, выявившего также экспрессию СТГ, пациентке может быть рекомендован контроль уровня инсулиноподобного фактора роста I, учитывая нерадикальное хирургическое лечение аденомы гипофиза. С целью мониторинга роста аденомы гипофиза рекомендуется МРТ гипофиза с контрастированием.

Таким образом, современные диагностические, терапевтические и хирургические возможности позволили не только диагностировать причину аменореи и бесплодия у пациентки, но выявить и подтвердить наличие МЭН1 с другими его проявлениями, провести эффективное лечение, позволившее восстановить фертильность.

Также пациентке были даны рекомендации по наблюдению за другими ассоциированными состояниями согласно современным рекомендациям.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-

2022-301 от 20.04.2022). / The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. № 075-15-2022-301, 20.04.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Maiter D, Primeau V. 2012 update in the treatment of prolactinomas. *Ann Endocrinol*. 2012;73:90–8.
2. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:273–88.
3. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R205–13.
4. Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorotnikova Slu, Rozhinskaia Lla, Dedov Il. Problemy Endokrinologii. 2013;59(6):19–26. In Russian [Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. Проблемы эндокринологии. 2013;59(6):19–26.]
5. Akkus G, Karagun B, Yaldiz HN, et al. Outcomes of surgical and/or medical treatment in patients with prolactinomas during long-term follow-up: a retrospective single-centre study. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2020;17;42(2):153–157.
6. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349–359.
7. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev*. 2021;42(2):133–170.
8. Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR, et al. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med*. 2014;371(6):583–584.
9. Tepede AA, Welch J, Lee M, et al. 18F-FDOPA PET/CT accurately identifies MEN1-associated pheochromocytoma. *Endocrinol Diab Metab*. 2020;2020:19-0156.
10. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(4):534–43.
11. Valea A, Sandru F, Petca A, et al. Aggressive prolactinoma. *Exp Ther Med*. 2022;23(1):74.
12. Goudet P, Murat A, Binquet C, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe

d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg.* 2010;34(2):249–255.

13. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1568–1577.

14. Vannucci L, Marini F, Giusti F, et al. MEN1 in children and adolescents: Data from patients of a regional referral center for hereditary endocrine tumors. *Endocrine.* 2018 Feb;59(2):438–448.

15. Daglar HK, Kirbas A, Biberoglu E, et al. Management of a multiple endocrine neoplasia type 1 during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):217–220.

16. Mistry M, Gupta M, Kaler M. Pregnancy in multiple endocrine neoplasia type 1 equals multiple complications. *Obstet Med.* 2014;7(3):123–125.

17. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011.

18. Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S, et al. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. *Clin Genet.* 2010;78(5):457–463.

19. Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1177–1186.

20. Park K, Park KH, Park HR, et al. Long-term Outcome of Microscopic Transsphenoidal Surgery for Prolactinomas as an Alternative to Dopamine Agonists. *J Korean Med Sci.* 2021;36(15):e97.

21. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e32–41.

22. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):128–34.

Информация об авторах:

Кравчук Екатерина Никодимовна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроэндокринных опухолей НИЦ персонализированной онкологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»;

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., заведующий НИЛ нейроэндокринных опухолей НИЦ персонализированной онкологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алма-

зова» Минздрава России, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»;

Середа Светлана Сергеевна, врач-эндокринолог СПб ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции»;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Kravchuk Ekaterina N., MD, PhD, senior researcher of the Laboratory of Neuroendocrine Tumors in the Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Tsoy Uliana A., MD, PhD, Head of the Laboratory of Neuroendocrine Tumors in the Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Sereda Svetlana S., MD, endocrinologist, Family Planning and Reproduction Center;

Grineva Elena N., MD, PhD, professor, Director of the Institute of endocrinology, Almazov National Medical Research Centre.