

УДК 616.433/616-006.55+616.071.2/616.072

[https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(62\).2018.135527](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(62).2018.135527)

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ АГОНИСТАМИ ДОПАМИНА ИНВАЗИВНОЙ МАКРОПРОЛАКТИНОМЫ У МУЖЧИНЫ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ



М.Л. Кириллюк

*Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев,
Украина*

ВВЕДЕНИЕ

Пролактинома является наиболее распространенным типом аденомы гипофиза. Инвазивные гигантские пролактиномы (ИГП) – редкий подтип пролактином, критерии которого включают максимальный диаметр опухоли более 40 мм, концентрацию пролактина в сыворотке крови выше 200 нг/мл и инвазию опухоли в кавернозный синус в степени, соответствующей III или IV классу по классификационной схеме Knosp и соавт. [8]. Доля заболеваемости ИГП составляет 0,5-4,4% среди всех аденом гипофиза [5, 13]. Из-за агрессивного клинического течения биохимический и инструментальный контроль эффективности терапии и роста опухоли при этом подтипе аденом является значительной проблемой [5, 9, 11, 13].

Агонисты допамина (ДА) используют в первой линии лечения пролактином [4, 10, 14]. Хотя каберголин эффективен при лечении микро- и макропролактином, обсуждается его эффективность при лечении именно ИГП.

Мы представляем анализ случая успешного лечения ДА каберголином впервые выявленного гиперпролактинемического синдрома опухолевого генеза (ИГП) у молодого мужчины с эректильной дисфункцией. Автор получил информированное согласие пациента на представление данного случая в академическом научном журнале.

Описание клинического случая

В отдел нейроэндокринологии УНПЦЭХ,ТЭОиТ в августе 2017 года обратился пациент Г. 1988 г. р. с жалобами на снижение либидо, эректильную дисфункцию, депрессию, эмоциональную

лабильность, снижение умственной и физической работоспособности, ощущение дискомфорта во время езды на машине («головой приходилось вертеть»). И в целом, пациенту казалось, что выходя на улицу видит не полностью всю «картину». Он думал, что это просто от того, что много сидит за компьютером.

Anamnesis morbi. Указанные жалобы беспокоят на протяжении последних 9-12 мес.

Anamnesis vitae: без особенностей.

При осмотре состояние удовлетворительное. Пациент нормостенического телосложения, индекс массы тела 22,1 кг/м² (норма), Кожные покровы чистые. Видимые слизистые розового цвета. Соски не увеличены и безболезненные при пальпации. Пульс 82 в мин, ритмичный, удовлетворительных свойств, АД 125/85 мм рт. ст. Границы сердца не смещены. Тоны сердца звучные, шума и акцента нет. Над легкими везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Периферических отеков нет. Мочепускание свободное.

Андрологический статус. Оволосение по мужскому типу, яички в мошонке, плотноэластической консистенции, яички и половой член нормальных размеров, кожа мошонки складчатая, пигментированная, головка полового члена открывается свободно. Половая конституция средняя (индекс половой конституции – 5,2).

Результаты инструментального обследования.

УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, внутренних органов, яичек – без особенностей.

Концентрация пролактина сыворотки крови в динамике медикаментозной терапии

Дата анализ	Концентрация пролактина (нг/мл) сыворотки крови	Дозировка каберголина (мг) в неделю
8/1/2017	5135	-
8/11/2017	6048	-
8/23/2017	1770	0,5
8/30/2017	1201	0,5
9/6/2017	986	0,5
9/13/2017	1107	0,75
9/20/2017	1020	1
9/27/2017	738	1
10/11/2017	324	1
10/18/2017	350	1
10/25/2017	543	1
11/9/2017	247	1,5 (1 мг Вт, 0,5 мг Сб)
11/30/2017	235	1,5
12/21/2017	145	2,0 (1 мг Вт, 1 мг Сб)
01/11/2018	75,5	2,5 (1,25 мг Вт, 1,25 мг Сб)
03/28/2018	52	2,5

1,5 Тл МРТ (13.08.2017 г.). Протокол обследования. Выполнены T1- и T2-взвешенные корональные томограммы гипофиза с последующими сагитальными и аксиальными реконструкциями. При прицельном обследовании зоны гипофиза в проекции турецкого седла визуализируется интра-супра-латероселлярное справа объемное образование гетерогенно-гипоинтенсивного МР-сигнала на T2W1, изоинтенсивного серому мозговому веществу МР-сигнала на T1W1 с

гиперинтенсивными округлыми включениями, которые могут быть обусловлены участками кровоизлияния диаметром до 6 мм. Общие условные размеры описанного образования составляют: кранио-каудальный 28 мм, передне-задний 30 мм, ширина 35 мм. Стебель гипофиза смещён влево. Патологическое образование вызывает компрессию прилежащих отделов зрительной хиазмы слева, плотно прилежит к кавернозным отделам обеих внутренних сонных артерий (ВСА) и

Концентрация тестостерона и ЛГ сыворотки крови в динамике медикаментозной терапии

Период наблюдения	Тестостерон, нмоль/л	ЛГ, мкМЕ/мл	Дозировка каберголина (мг) в неделю
Старт	11,66	1,98	-
Через 4 мес от начала терапии	13,99	1,35	2,0 (1 мг Вт, 1 мг Сб)

муфтоподобно окружает кавернозный отдел правой ВСА, пролабирует полость основной пазухи справа. Вычисленный нами условный объём гипофиза – 15,37 см³. Заключение: признаки макроаденомы гипофиза (рис. 2А).

Лабораторные данные: Общий анализ крови, печеночные пробы, креатинин, мочевины, липидограмма, электролиты крови – без особенностей. *Гормональное обследование:* пролактин (ПРЛ) общий 5 135 нг/мл (4,04-15,2), ТТГ 2,31 мкМЕ/мл (0,27-4,2), лютропин (ЛГ) 1,98 мМЕ/мл (1,7-8,6) (накануне старта терапии).

Пациенту был выставлен *диагноз:* гормонально активная инвазивная макроаденома гипофиза (пролактинома) с интра-супра-латероселлярным ростом.

Рекомендации: пациенту было назначено дополнительное обследование. Результаты: ПРЛ общий 6154 нг/мл (4,04-15,2), ПРЛ мономерный 6048 нг/мл, макропролактин – 2%, тестостерон общий 11,66 нмоль/л (8,64-29,0), эстрадиол 21,47 пг/мл (11,3-43,2), фоллитропин (ФСГ) 2,03 мМЕ/мл (1,5-12,4), кортизол крови 29,2 мкг/дл (4,3-22,4), кортикотропин (АКТГ) 20 пг/мл (7-69), соматотропин (СТГ) 0,337 нг/мл (менее 1), соматомедин С 172 нг/мл (41-246), кортизол в суточной моче 429,0 мкг/24 час (58-403) (перед стартом терапии).

Консультация офтальмолога. Осмотр глазного дна: VIS OD 1,0 VIS OS 1,0. Глубокие среды прозрачные. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, четкий. Сосуды: артерии извиты, вены расширены. Поля зрения представлены на рисунке 3. Нейрохирург: консультация нейроэндокринолога для обсуждения тактики дальнейшего лечения и наблюдения.

Пациенту была назначена терапия ДА каберголином с титрацией дозировки препарата (табл. 1). Побочных эффектов выявлено не было, переносимость препарата на высокой дозе хорошая.

Результаты лабораторных исследований через 4 мес от начала лечения : ПРЛ общий 145,7 нг/мл, тестостерон общий 13,99 нмоль/л, ЛГ 1,35 мМЕ/мл (табл. 2). Спустя 5 мес от начала медикаментозной терапии 1,5 Тл МРТ-исследование показало, что общие условные размеры описанного образования составляют уже 22х16х22 мм. Условный объем гипофиза 4,05 см³. Заключение: макроаденомы гипофиза с позитивной динамикой, значительное уменьшение размеров макроаденомы (рис. 2Б). Через 7 мес концентрация ПРЛ снизилась до 52 нг/мл (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя микропролактинома встречается преимущественно у молодых женщин, инвазивная гигантская пролактинома более распространена у молодых мужчин из-за несвоевременной диагностики [12]. У пациентов с гигантской пролактиномой обычно присутствуют симптомы или признаки, вызванные компрессией окружающих структур крупными или инвазивными опухолями, включая головную боль, зрительные нарушения и/или диплопию. У многих пациентов также есть симптомы или признаки гипопитуитаризма, включая гипогонадизм [6]. У нашего пациента признаки компрессии проявились нейроофтальмологическим синдромом.

ДА каберголин является препаратом первой линии. Он селективно связывается с дофаминовыми D2-рецепторами, эффективно подавляет гиперсекрецию ПРЛ, уменьшают размер опухоли и восстанавливают функцию гонад [10, 15]. Более того, каберголин оказался более эффективным и лучше переносимым, чем бромокриптин, в отношении нормализации уровней ПРЛ и уменьшения опухолей у мужчин и женщин [1, 2, 7, 16]. Хирургическое вмешательство показано пациентам, которые не реагируют на лечение ДА или при непереносимости ДА, а также пациентам с инвазивными

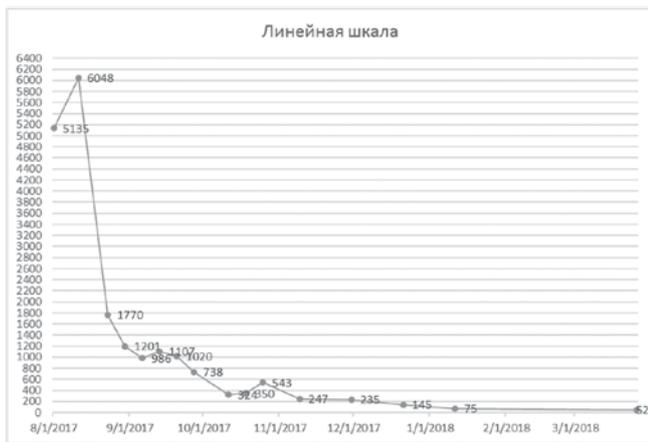


Рис. 1а. Динамика содержания пролактина в сыворотке (нг/мл) крови от начала медикаментозной терапии (линейная шкала).



Рис. 1б. Динамика содержания пролактина в сыворотке (нг/мл) крови от начала медикаментозной терапии (логарифмическая шкала).

макроаденомами и нейроофтальмологическим синдромом.

В клинической андрологии, хотя значительно в меньшей степени, чем в эндокринной гинекологии, описаны и представлены результаты медикаментозного лечения пролактином. Так, есть результаты проспективного исследования [3] относительно 24-месячного лечения каберголином до нормализации ПРЛ, усадки опухоли, восстановления функции гипофиза и сперматозоидов у 41 мужчины (возраст 17-70 лет) с макро- и 10 мужчин (возраст 18-53 года) с микропролактиномой. 51 мужчина, сопоставимый по возрасту, составил группу контроля по анализу спермы. При включении в исследование 41 пациента с макропролактиномой у 17 (41,4%) были дефекты полей зрения, у 14 (34,1%) – цефалгия, у 8 (19,5%) – галакторея, у 22 (53,6%) – гипопитуитаризм,

кроме гипогонадизма, и у 30 (73,2%) – низкий уровень тестостерона. Из 10 пациентов с микропролактиномой ни у кого не было дефектов полей зрения, галактореи или гипопитуитаризма, кроме гипогонадизма, у 2 была головная боль (20%), а у 5 – низкие уровни тестостерона (50%). После 24 месяцев терапии: 1) уровни ПРЛ нормализовались у 31 пациента с макро- (75,6%), и у 8 с микропролактиномой (80%), галакторея исчезла у всех пациентов; 2) максимальный диаметр опухоли уменьшился на $73,7 \pm 22,6\%$ при макро- и на $72,8 \pm 28,3\%$ при микропролактиномах, а 15 макро- (30%) и 7 микропролактином (46,7%) исчезли; 3) дефекты полей зрения исчезли у 15 (75%) пациентов с макропролактиномой, а головная боль – у 15 (83%) пациентов с макро- и микропролактиномой (50%); 4) секреция СТГ восстановилась у 62,5%, секреция АКТГ – у 60% пациентов; 5) уровни тестостерона нормализовались у 25 пациентов с макро- (60,9%) и у 6 с микропролактиномой (60%) через 6 месяцев, а 20 пациентам потребовалась отмена тестостерона или гонадотропинов (14 и 6 пациентов соответственно); 6) объем и количество спермы нормализовались у всех пациентов, а подвижность сперматозоидов увеличилась более чем на 80%. Терапия каберголином хорошо переносилась; только 4,5% пациентов испытывали побочные эффекты при приеме высоких доз.

Наш пациент получает дозу каберголина 2,5 мг в неделю, разделенную на 2 приема. Изначально гинекомастии и гипопитуитаризма выявлено не было, ЛГ, ФСГ и общий тестостерон находились у нижней границы нормы, АКТГ и тиреоидный статус были также в норме.

В другой подобной научной работе [6] исследовали эффективность и безопасность каберголина у 10

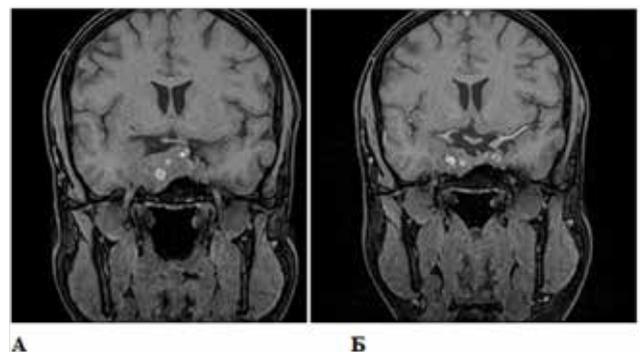


Рис. 2. 1,5 Тл МРТ гипофиза до (А) и через 5 мес (Б) медикаментозного лечения. Описание в тексте.

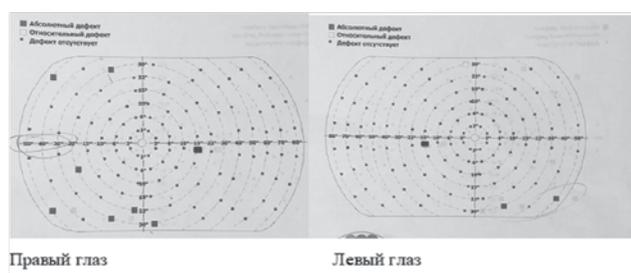


Рис. 3. Поля зрения. Точечные дефекты зрения более выражены в правом глазу.

пациентов мужского пола с инвазивной гигантской пролактиномой. До лечения средний уровень ПРЛ в сыворотке крови составлял 11 426 нг/мл (диапазон 1450-33 200 нг /мл), а средний максимальный диаметр опухоли – 51 мм (диапазон 40-77 мм). Через 3 месяца после начала лечения каберголином концентрация ПРЛ в сыворотке снизилась более чем на 97% у 9 пациентов. Средняя продолжительность лечения составила 19 месяцев, среднее снижение концентрации ПРЛ в сыворотке - 98%, у 5 пациентов были нормальные уровни ПРЛ в сыворотке. При первом МРТ-контроле (через 3-12 месяцев после начала приема каберголина) среднее уменьшение размера опухоли составило $85 \pm 4\%$ (диапазон 57-98%). Терапия каберголином более 12 месяцев вызывала более значительное уменьшение размера опухоли по сравнению с лечением на протяжении менее 12 месяцев ($97 \pm 1\%$ против $78 \pm 7\%$, $p < 0,05$). Эти данные показывают, что лечение каберголином привело к значительному и быстрому снижению концентрации ПРЛ в сыворотке и размера опухоли у пациентов мужского пола с гигантской пролактиномой. Поэтому каберголин представляет собой эффективное и хорошо переносимое лечение инвазивной гигантской пролактиномы.

В нашем случае уже на 7-м месяце лечения удалось снизить ПРЛ сыворотки в 116,3 раза (на 99,15%), а условный объем гипофиза уменьшился за 5 месяцев терапии в 3,8 раза (на 73,65%), что указывает на хорошую толерантность опухоли к ДА каберголину. Сейчас у пациента нет нарушений качества зрения и полей зрения, значительно улучшились настроение, работоспособность, ушла депрессия и, что самое главное для пациента, он не ощущает никакого дискомфорта, в том числе в сексуальной сфере. В настоящее время пациент продолжает лечение и динамическое наблюдение. Пациенту указано на то, что может произойти кровоизлияние в гипофиз (апоплексия гипофиза) с

возникновением симптоматики острой вторичной надпочечниковой недостаточности.

Таким образом, собственный случай и данные литературы показывают, что лечение каберголином эффективно и безопасно у мужчин, и его можно успешно использовать в качестве первичной терапии у пациентов с ИГП.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA, Schoenfelder JR, Klibanski A. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:2338-2343.
2. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology.* 2006; 65(2):265-273. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x.
3. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, Zarrilli S, Lombardi G. Outcome of Cabergoline Treatment in Men with Prolactinoma: Effects of a 24-Month Treatment on Prolactin Levels, Tumor Mass, Recovery of Pituitary Function, and Semen Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004; 89(4):1704-11. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030979>.
4. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nature Reviews Endocrinology.* 2011; 7(5):267-278. doi: 10.1038/nrendo.2011.37.
5. Corsello SM, Ubertini 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.
6. Eun-Hee Cho, Sang Ah Lee, Ji Youn Chung, Eun Hee Koh, Young Hyun Cho, Jeong Hoon Kim, Chang Jin Kim, Min-Seon Kim. Efficacy and Safety of Cabergoline as First Line Treatment for Invasive Giant Prolactinoma. *J Korean Med Sci.* 2009;24(5):874-8. doi: 10.3346/jkms.2009.24.5.874.
7. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews.* 2006; 27(5):485-534. doi: 10.1210/er.2005-9998.
8. Knosp E, Steiner E, Kitzi K, et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with

- surgical findings. *Neurosurgery*. 1993; 33(4):610-618. doi: 10.1227/00006123-199310000-00008.
9. Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 170(6):R213–R227. doi: 10.1530/eje-14-0013.
 10. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(2):273-288. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
 11. 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.
 12. Schaller B. Gender-related differences in prolactinomas. A clinicopathological study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; 26:152-159.
 13. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *Journal of Neurosurgery*. 2002; 97(2):299-306. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0299.
 14. Wu ZB, Su ZP, Wu JS, Zheng WM, Zhuge QC, Zhong M. Five years follow-up of invasive prolactinomas with special reference to the control of cavernous sinus invasion. *Pituitary*. 2008; 11(1):63-70. doi: 10.1007/s11102-007-0072-4.
 15. Ze Rui Wu, Yong Zhang, Lin Cai, Shao Jian Lin, Zhi Peng Su, Yong Xu Wei, Han Bing Shang, Wen Lei Yang, Wei Guo Zhao, Zhe Bao Wu. Long-Term Clinical Outcomes of Invasive Giant Prolactinomas after a Mean Ten-Year Followup. *Int J Endocrinol*. 2016; Article ID 8580750. doi: 10.1155/2016/8580750.
 16. Zhe BW, Chun JY, Zhi PS, Qi CZ, Jin SW, Wei MZ. Bromocriptine treatment of invasive giant prolactinomas involving the cavernous sinus: results of a long-term follow up. *Journal of Neurosurgery*. 2006; 104(1):54-61. doi: 10.3171/jns.2006.104.1.54.

РЕЗЮМЕ

Случай успешного лечения агонистами допамина инвазивной макропролактиномы у мужчины с эректильной дисфункцией
М.Л. Кирилюк

Представлен случай успешного лечения агонистом допамина каберголином впервые выявленной инвазивной макропролактиномы у мужчины 29 лет с эректильной дисфункцией. Лабораторное обследование показало следующие результаты: ПРЛ общий 6154 нг/мл (4,04-15,2), ПРЛ

мономерный 6048 нг/мл, макропролактин 2%, ТТГ 2,31 мкМЕ/мл (0,27-4,2), лютропин (ЛГ) 1,98 мМЕ/мл (1,7-8,6), тестостерон общий 11,66 нмоль/л (8,64-29,0), эстрадиол 21,47 пг/мл (11,3-43,2), фоллитропин (ФСГ) 2,03 мМЕ/мл (1,5-12,4), кортикотропин (АКТГ) 20 пг/мл (7-69), соматотропин (СТГ) 0,337 нг/мл (менее 1), соматомедин С 172 нг/мл. При МРТ гипофиза обнаружены признаки макроаденомы с интра-супра-латероселлярным ростом. Пациенту была назначена терапия каберголином с титрацией дозировки препарата (от 0,5 мг до 2,5 мг в неделю). Через 5 мес от начала лечения условный объем гипофиза уменьшился с 15,37 до 4,05 см³, а концентрация ПРЛ – до 52 нг/мл. Собственный случай и данные литературы показывают, что лечение каберголином эффективно и безопасно у мужчин, и его можно успешно использовать в качестве первичной терапии у пациентов с инвазивными гигантскими пролактиномами.

Ключевые слова: инвазивная макропролактинома, каберголин.

РЕЗЮМЕ

Випадок успішного лікування агоністами допаміну інвазивної макропролактиноми у чоловіка з еректильною дисфункцією
М.Л. Кирилюк

Представлено випадок успішного лікування агоністом допаміну каберголіном вперше виявленої інвазивної макропролактиноми у чоловіка 29 років з еректильною дисфункцією. Лабораторне обстеження показало наступні результати: ПРЛ загальний 6154 нг/мл (4,04-15,2), ПРЛ мономерний 6048 нг/мл, макропролактин 2%, ТТГ 2,31 мкМЕ/мл (0,27-4,2), лютропін 1,98 мМО/мл (1,7-8,6), тестостерон загальний 11,66 нмоль/л (8,64-29,0), естрадіол 21,47 пг/мл (11,3-43,2), фоллітропін 2,03 мМО/мл (1,5-12,4), кортикотропін 20 пг/мл (7-69), соматотропін 0,337 нг/мл (менше 1), соматомедин С 172 нг/мл. При МРТ гіпофіза виявлені ознаки макроаденоми з інтра-супра-латероселлярним ростом. Пацієнту була призначена терапія каберголіном з титрацією дозування препарату (від 0,5 мг до 2,5 мг на тиждень). Через 5 міс від початку лікування умовний об'єм гіпофіза зменшився з 15,37 до 4,05 см³, а концентрація ПРЛ - до 52 нг/мл. Власний випадок і дані літератури показують, що лікування каберголіном ефективно і безпечно у чоловіків, і його можна успішно використовувати в якості первинної терапії у пацієнтів з інвазивними

гігантськими пролактиномами.

Ключові слова: інвазивна макропролактинома, каберголін.

SUMMARY

The case of successful treatment with dopamine agonists of the first time revealed invasive macroprolactinoma in a man with erectile dysfunction

Кур'ялик МЛ

The case of successful treatment with dopamine agonist cabergoline of the first time revealed invasive macroprolactinoma in a man of 29 years with erectile dysfunction is presented. Laboratory examination showed the following results: PRL total 6154 ng/ml (4.04-15.2), PRL monomer 6048 ng/ml, macroprolactin 2%, TSH 2.31 μ IU/ml (0.27-4.2), lutropin (LH) 1.98 mIU/

mL (1.7-8.6), testosterone total 11.66 nmol/l (8.64-29.0), estradiol 21.47 pg/ml (11.3-43.2), follitropin (FSH) 2.03 mIU/ml (1.5-12.4), corticotropin (ACTH) 20 pg/ml (7-69), somatotropin (GH) 0.337 ng/ml (less than 1), somatomedin C 172 ng/ml. On MRI of the pituitary gland, signs of a macroadenoma with intra-supra-laterosellar growth were found. It was prescribed cabergoline therapy, with titration of the drug dosage (from 0.5 mg to 2.5 mg per week). After 5 months from the start of treatment, the hypophysis' conditional volume decreased from 15.37 to 4.05 cm³, and the PRL concentration decreased to 52 ng/ml. The case itself and literature data show that cabergoline treatment is effective and safe in men and can be successfully used as a primary therapy in patients with invasive giant prolactinomas.

Key words: invasive macroprolactinoma, cabergoline.

Дата надходження до редакції 11.05.2018 р.