

Dopamino agonistų efektyvumas gydant prolaktinomą: literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas

Karolis Laucius¹, Agnė Abraitienė^{2,3}, Renata Baltagalvienė^{4,5}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas
Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine

³ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, Endokrinologijos centras
Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Clinic of Internal Medicine, Family Medicine and Oncology, Endocrinology Centre

⁴ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras
Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Centre of Radiology and Nuclear Medicine

⁵ Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra
Department of Radiology, Nuclear Medicine and Medical Physics, Institute of Biomedical Sciences, Vilnius University Faculty of Medicine

El. paštas: karolis.laucius@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Įvadas. Prolaktinomos yra dažniausi hormonus sekretuojantys gerybiniai hipofizės navikai, sudarantys apie pusę sekretuojančių hipofizės navikų atvejų. Šie navikai yra dažniausia hiperprolaktinemijos priežastis, diagnozuojami nuostaičius padidėjusią prolaktino koncentraciją kraujyje bei radus darinį hipofizėje atlikus vaizdinius tyrimus. Pirmojo pasirinkimo simptomus sukeliančių prolaktinomų gydymo būdas – tai medikamentinis gydymas dopamino agonistais,

iš kurių didžiausiu efektyvumu pasižymi kabergolinas. Skiriamas šis vaistas, prolaktino koncentracijos normalizavimas pasiekiamas 77–95 % atvejų.

Klinikinio atvejo aprašymas. 47 metų vyras kreipėsi į endokrinologą dėl pirmą kartą nustatytų mazgų skydliaukėje, besiskųsdamas bendru silpnumu ir protarpiniais galvos skausmais. Atlikus hormonų kraujyje tyrimus, rasta sumažėjusios tiotropinio hormono ir laisvo tiroksino koncentracijos. Įtarus centrinės kilmės hipotirozę ir darinį hipofizėje pacientas siųstas galvos MRT, nustatyta hipofizės adenoma 20×16×18 mm, viršutiniu poliumi spaudžianti regos nervo kryžmę. Atlikus patikslinančius kraujo tyrimus nustatyta labai padidėjusi prolaktino koncentracija – >42 000,0 mU/l, diagnozuota makroadenoma, paskirtas gydymas kabergolinu 2 mg/sav. ir pakaitinė terapija hidroksikortizonu bei levotiroksinu. Praėjus pusantro mėnesio po pradėto gydymo pagerėjo subjektyvi paciento savijauta, prolaktino koncentracija kraujyje sumažėjo iki 39,7 mU/l. Po septynių mėnesių nuo gydymo kabergolinu pradžios atlikus MRT, rasta labai sumažėjusi hipofizės adenoma. Konstatuotas geras atsakas į gydymą kabergolinu, todėl nuspręsta tęsti medikamentinį makroadenomos gydymą.

Diskusija ir išvados. Kabergolinas – tai stiprus dopamino D2 receptorių agonistas, tinkamas kaip pirmos eilės vaistas hiperprolaktinemijai gydyti. Šis vaistas pasižymi didžiausiu efektyvumu ir sukelia mažai nepageidaujamų reiškinių. Aptariamam atvejui, pradėjus gydymą kabergolinu, prolaktinemija koreguota per mažiau nei du mėnesius nuo >42 000,0 iki 39,7 mU/l, adenomos dydis reikšmingai sumažėjo per 7 mėnesius nuo medikamentinio gydymo pradžios. Šis klinikinis atvejis iliustruoja didelį kabergolino efektyvumą gydant prolaktinomas.

Reikšminiai žodžiai: prolaktinas, makroadenoma, hiperprolaktinemija, hipofizės adenoma, kabergolinas.

ĮVADAS

Prolaktinoma – tai pats dažniausias hormonus sekretuojantis hipofizės gerybinis navikas, sudarantis apie pusę sekretuojančių hipofizės navikų atvejų. Pastebimas didesnis naviko paplitimas tarp moterų: serga ~10/100 000 vyrų ir ~30/100 000 moterų. Prolaktinomos sukelia hiperprolaktinemiją ir yra diagnozuojamos laboratoriniais bei vaizdiniais tyrimais. Pirmojo pasirinkimo gydymu yra laikomi dopamino agonistai, iš kurių efektyviausias ir dažniausiai vartojamas – kabergolinas [1, 2]. Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti

prolaktinomų gydymo galimybes ir aprašyti medikamentinio gydymo efektyvumą iliustruojantį klinikinį atvejį.

LITERATŪROS APŽVALGA

Prolaktinomos pagal dydį skirstomos į mikroadenomas (skersmuo <10 mm) ir makroadenomas (skersmuo ≥10 mm). Taip pat išskiriamos ir gigantinės prolaktinomos, kurių skersmuo viršija 40 mm [2]. Dažniausi prolaktinomos simptomai, kuriuos sukelia padidėjusi hormono prolaktino koncentracija kraujyje, moterims yra menstruacinio ciklo sutrikimai,

galaktorėja, nevaisingumas; vyrams būdinga ginekomastija, erekcijos sutrikimai. Vyrams prolaktinomos dažniau randamos didesnės, nes klinikiniai vyrų hipogonadizmo simptomai yra mažiau akivaizdūs, todėl diagnozė nustatoma vėliau. Makroadenomoms būdingi ir naviko masės efekto simptomai – galvos skausmas, regos sutrikimas, bei kitų hipofizės hormonų sekrecijos sutrikimai – hipopituitarizmas.

Prolaktinoma yra dažniausia hiperprolaktinemijos priežastis. Ji diagnozuojama nustatant padidėjusią prolaktino koncentraciją kraujyje, atmetus kitas hiperprolaktinemiją sukeliančias būklės ir ligas (nėštumą, laktacijos periodą, vaistų vartojimą (pavyzdžiui, antipsichotikų), pirminį hipotiroidizmą ir kt.) bei įrodžius naviko buvimą vaizdiniais tyrimo metodais – galvos magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Akipločio įvertinimas rekomenduojamas pacientams, kuriems prolaktinoma randama šalia regos nervo kryžmės [1, 3].

Prolaktinomos priežastį dauguma atvejų teisingai atspindi išmatuojama prolaktino koncentracija. Pavyzdžiui, esant makroadenomai dažniausiai nustatoma labai padidėjusi prolaktino koncentracija – >5000 mU/l, gigantinėms prolaktinomoms būdinga prolaktino koncentracija $>20\,000$ mU/l. Mikroadenomoms būdinga mažesnė hormono koncentracija kraujyje – 2000 – 4000 mU/l. Esant kitoms hiperprolaktinemijos priežastims, prolaktino koncentracija paprastai padidėja nedaug – <2000 mU/l. Tačiau vien laboratorinių tyrimų rezultatais pasitikėti nereikėtų, nes būna labai įvairių atvejų. Pavyzdžiui, esant cistinei prolaktinomai prolaktino kiekis kraujyje gali padidėti labai nežymiai. Klaidingai maža prolaktinemija gali būti išmatuota ir dėl „kablio efekto“ – laboratorinio tyrimo artefakto. Todėl hiperprolaktinemijos priežastis negali būti nustatoma vien ištyrus prolaktino koncentraciją kraujyje – būtina diagnozę patikslinti atliekant galvos MRT [2].

Prolaktinomos gydymas

Pagrindiniai prolaktinomos gydymo tikslai yra gonadų funkcijos atkūrimas ir naviko dydžio mažinimas. Ilgalaikio stebėjimo tyrimų duomenimis, tik nedidelė dalis hipofizės mikroadenomų (prolaktinomų <1 cm) didėja, todėl pacientams, kuriems nustatyta besimptomė mikroadenoma, gydymo galima neskirti [4]. Visiems pacientams, kuriems nustatyta makroadenoma net ir nesant hiperprolaktinemijos simptomų, rekomenduojama skirti gydymą dopamino agonistais, siekiant išvengti naviko didėjimo [4]. Dopamino agonistai (kabergolinas, bromokriptinas) yra veiksmingi vaistai, kurie normalizuoja prolaktino koncentraciją serume, sumažina adenomos tūrį ir atkuria gonadų funkciją. Peroraliniai dopamino agonistai laikomi auksiniu gydymo standartu, nes normalizuoja prolaktino koncentraciją ir sumažina makroadenomos dydį apie 80 % pacientų [4, 5]. Kabergolinas ir bromokriptinas kontroliuoja daugumą simptomų, tačiau kabergolinas yra veiksmingesnis ir geriau toleruojamas, todėl yra rekomenduojamas kaip pirmos eilės medikamentas [4].

Bromokriptino pradinė dozė gali būti nuo 2,5 mg iki 15 mg per dieną. Šis vaistas įprastai yra kiek blogiau toleruojamas pacientų nei kabergolinas, dažniau pasitaiko nepageidaujamų reiškinių (pykinimas, tuštinimosi sutrikimai, galvos svaigimas, nemiga, psichomotorinis sujaudinimas, nerimas,

depresija), atsparumas šiam vaistui [4]. Net 50 % pacientų, kuriems gydymas bromokriptinu buvo nesėkmingas, gaunamas geras atsakas į gydymą kabergolinu. Nėra tiksliai žinoma, kodėl tai vyksta, tačiau manoma, kad kabergolino afinitetas dopamino receptoriams yra didesnis, kabergolinas ilgiau jungiasi prie dopamino receptorių ir lėčiau pasišalina iš hipofizės. Nustatyta, kad kabergolinas normalizuoja prolaktinemiją 85 % pacientų, turinčių prolaktinomą, o vartojant bromokriptiną tas pats rezultatas pasiekiamas 70 % pacientų, kuriems nustatyta makroadenoma, ir 80 % – mikroadenoma. Kabergolinas taip pat yra efektyvesnis mažinant adenomos tūrį. Bromokriptinas prolaktinomos dydžio reikšmingai nesumažina apie trečdaliui gydomų pacientų, o gydymas kabergolinu būna nesėkmingas tik 10–15 % pacientų [2].

Skiriant kabergoliną (0,5–1 mg du kartus per savaitę) pacientams, turintiems mikro- arba makroadenomą, prolaktino koncentracijos normalizavimas pasiekiamas 77–95 % atvejų, 92 % pacientų navikas labai sumažėja [2, 8].

Gydymą dopamino agonistais reikėtų pradėti mažomis dozėmis, paprastai kabergolino 0,5–1,0 mg per savaitę, dozė didinama kas 2–3 mėnesius, atsižvelgiant į prolaktino kiekio atsaką ir naviko dydžio sumažėjimą. Pacientams, sergantiems makroadenomomis, gali prireikti didesnių dozių ir greitesnio dozės didinimo. Jei gydant standartinėmis dopamino agonistų dozėmis nepasiekiamas prolaktino koncentracijos serume sumažėjimas iki normos ar nepasireiškia reikšmingas naviko dydžio sumažėjimas, rekomenduojama didinti vaistų dozę iki maksimalios toleruojamos prieš siūlant pacientui operacinį gydymą [4]. Dažniausiai pakankamas gydymo efektas gaunamas skiriant kabergolino 0,5–3,5 mg dozę per savaitę, bromokriptino dozės svyruoja nuo 2,5 mg iki 15 mg per dieną [4]. Esant gigantinėms (>4 cm) prolaktinomoms gydymo efektui pasiekti kartais prireikia ir didelių (5–7,5 mg per savaitę) kabergolino dozių [8]. Atsparumas dopamino agonistams jau pradėjus gydymą išsivysto itin retai, dažniausiai norimas efektas nepastebimas jau nuo pat medikamentinio gydymo pradžios. Atvejams, kada atsparumas galėtų išsivystyti jau inicijavus gydymą, priklauso vaisto vartojimo režimo nesilaikymas (dažniausiai), prolaktinomos supiktybėjimas bei pakaitinės hormonų terapijos estrogenais ar testosteronu vartojimas [2].

Skiriant medikamentinį gydymą rekomenduojama kartoti hipofizės MRT kas 6–12 mėn., vėliau – kas vienerius metus ir stebėti prolaktinomos tūrio dinamiką. Jei prolaktino koncentracija didėja nepaisant gydymo dopamino agonistais, jei pasireiškia nauji simptomai – galaktorėja, regėjimo sutrikimai, galvos skausmas ar hipopituitarizmas, rekomenduojama galvos MRT atlikti dažniau.

Optimali prolaktinomų medikamentinio gydymo trukmė nėra žinoma. Per anksti nutraukus gydymą ar neadekvačiai sumažinus vaisto dozę prolaktinomos yra linkusios pasikartoti [4]. Jeigu dopamino agonistai buvo skirti mažiausiai 2–3 metus ir buvo palaikoma stabili normoprolaktinemija, nenustatoma matomų naviko likučių galvos MRT arba adenomos dydis yra ženkliai sumažėjęs, galima laipsniškai nutraukti dopamino agonistų vartojimą [4]. Tokiems pacientams prolaktino koncentracija turėtų būti

stebima pirmaisiais metais po gydymo nutraukimo kas 3 mėnesius, o vėliau – kasmet. Tiems pacientams, kuriems nutraukus gydymą pasikartoja hiperprolaktinemija, rekomenduojama kartoti gydymą dopamino agonistais ir tęsti gydymą dar 2–3 metus [4].

Transfenoidalinė operacija gali padėti pasiekti normoprolaktinemiją iki 93 % asmenų, sergančių hipofizės mikroadenomomis, ir iki 75 % asmenų, sergančių makroadenomomis, tačiau didelę įtaką rezultatui daro neurochirurgo patirtis operuojant hipofizės navikus. Operacijos komplikacijos, tokios kaip hipopituitarizmas, necukrinis diabetas, smegenų skysčio tekėjimas ir infekcija, taip pat rečiau pasitaiko operuojant didesnę patyrimą turintiems hipofizės chirurgams. Chirurginis prolaktinomos gydymas dažniausiai laikomas antraeiliu gydymu po nesėkmingo gydymo dopaminių agonistais. Kitos indikacijos atlikti transfenoidalinę operaciją yra hipofizės apopleksija, smegenų skysčio nutekėjimas ir simptominis naviko augimas nėštumo metu. Operacija taip pat gali būti svarstoma makroadenomą turinčioms pacientėms, norinčioms pastoti moterims, jauniems pacientams, kurie nori išvengti ilgalaikio medikamentinio gydymo, ir cistinių prolaktinomų atvejais [4]. Vis dėlto cistines prolaktinomas rekomenduojama pradėti gydyti dopamino agonistais, jei nėra skubios chirurginės intervencijos indikacijų, pavyzdžiui, nesant regos nervo kryžmės suspaudimo. Kadangi patyrimo gydant dopamino agonistais cistines prolaktinomas nėra daug, optimali medikamentinio gydymo trukmė išlieka neaiški [6].

Spindulinė terapija yra rečiausias naudojamas prolaktinomos gydymo metodas, kurio prireikia, kai medikamentinis ir chirurginis gydymas nepadeda ar yra kontraindikuojami [3, 4]. Spindulinė terapija taip pat siūloma pacientams, kurie serga agresyvia ar piktybine prolaktinoma. Nors radioterapija gali sustabdyti naviko augimą, tačiau gali praeiti apie 20 metų iki pasireikš maksimalus šio gydymo efektas. Stereotaksinės radioterapijos metodai duoda geresnius rezultatus ir dabar naudojami dažniau, tačiau remisija pasiekama tik 25 % atvejų [4]. Spindulinė terapija gali lemti hipopituitarizmo išsivystymą ir retais atvejais – galvinių nervų pažeidimą ar antrinio naviko formavimąsi.

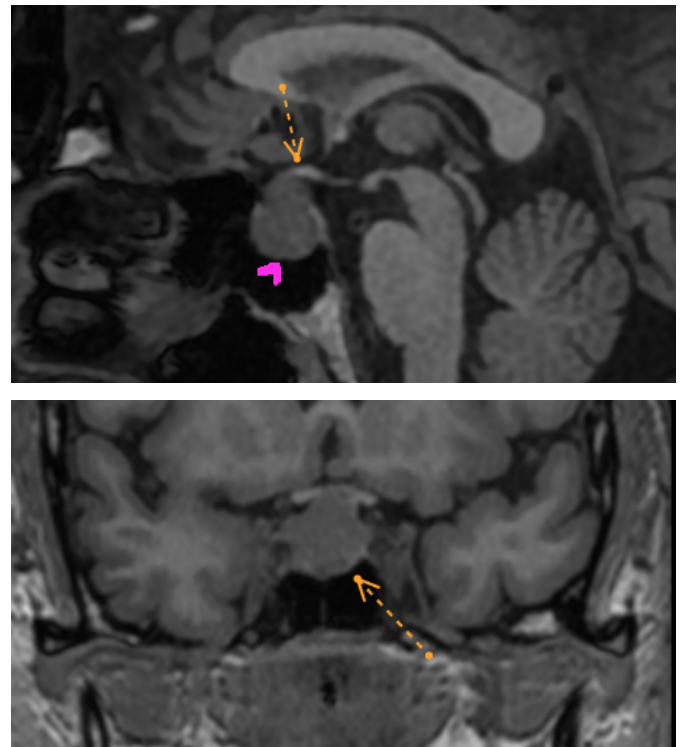
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Keturiasdešimt septynerių metų vyras kreipėsi į gydytoją endokrinologą dėl pirmą kartą nustatytų mazgų skydliaukėje. Pacientas skundėsi sumažėjusiu energijos lygiu, bendru silpnumu, pykinimu bei retkarčiais varginančiais galvos skausmais. Gretutines ligas ir alergijas neigė, jokių medikamentų teigė nuolatos nevartojantis. Vyras daug metų rūko, turi antsvorio (KMI = 26,2 kg/m²).

Atsižvelgus į minėtus skundus, pirmiausiai buvo ištirta paciento skydliaukės veikla, nustatyta saikingai sumažėjusi tiotropinio hormono (TTH) koncentracija 0,2 mU/l (norma 0,35–4,94). Skydliaukės palpacijos metučiuopti mazgai abipus, patvirtinti skydliaukės echoskopija. Atliktos kairiosios skilties didžiausio bei kalcifikuoto mazgų aspiracinės punkcijos, nustatyti gerybiniai skydliaukės pokyčiai, diagnozuota netoksinė daugiamazgė struma. Po dviejų mėnesių kartotas TTH tyrimas: hormono koncentracija dar

labiau sumažėjo – 0,07 mU/l. Kartu ištirta laisvo tiroksino (LT4) koncentracija kraujyje – 8,86 pmol/l – nesiekianti apatinės normos ribos (norma 9,01–19,05).

Atsižvelgus į minėtų laboratorinių tyrimų rezultatus, būdingus pakitimams hipofizėje, pacientas siūstas galvos MRT. Nustatyta hipofizės makroadenoma 20 × 16 × 18 mm (1 pav.).



1 pav. Hipofizės MRT, atlikta prieš patvirtinant diagnozę

Fig 1. Pituitary MRI performed before diagnosis was confirmed

Tyrimas atliktas be intraveninio kontrastavimo. Matomas intraseliarinis navikas (rodyklės galva T1 sag., dydis – 20 × 16 × 18 mm, punktyrinė rodyklė T1 cor.), viršutiniu poliumi spaudžiantis regos nervo kryžmę (punktyrinė linija T1 sag.), gana homogeniškos struktūros, kaverninių sinusų neinfiltruojantis.

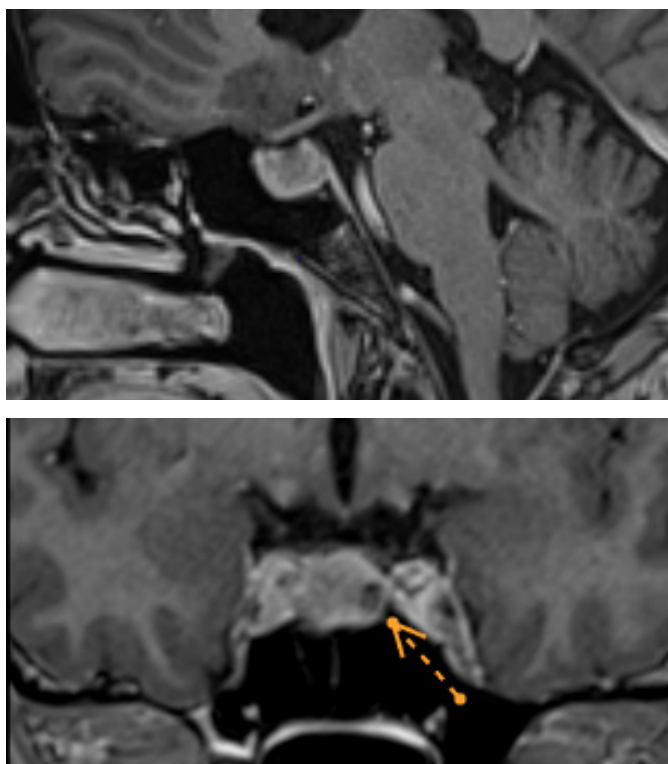
Atlikti ir kiti biocheminiai kraujo tyrimai įvairių hormonų koncentracijoms nustatyti, siekiant įvertinti galimą kitų hipofizės hormonų ašių pažeidimą. Rasta žemoka kortizolio (COR) koncentracija ryte – 176 nmol/l (norma 101–536 nmol/l), normalios folikulo stimuliuojančio hormono (FSH) ir liuteinizuojančio hormono (LH), į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 (IGF-1) koncentracijos, labai padidėjusi prolaktino (PRL) koncentracija – >42 000,0 mU/l (norma vyrams 72,6–407,4) ir sumažėjusi testosterono koncentracija – 5,65 nmol/l (norma 21–49 m. vyrams 8,33–30,19). Atsižvelgus į hormonų tyrimus bei galvos MRT rezultatus, diagnozuota hipofizės makroadenoma. Taip pat nustatyta antrinė hipotirozė, hipogonadotropinis hipogonadizmas ir įtartas antrinis antinksčių funkcijų nepakankamumas. Pacientas siūstas pas gydytoją oftalmologą akipločiui įvertinti dėl galimų regos nervo kryžmės suspaudimo požymių. Oftalmologas jokių pažeidimų nenustatė, akipločio pakitimų nerado.

Po atliktų tyrimų buvo sudarytas gydymo planas: skirta 1 mg kabergolino 2 k./sav., levotiroksino 50 mg 1 k./d. ir hidrokortizono 10 mg 1 k./d. Suplanuota daugiadisciplinio

konsiliumo metu įvertinti gydymo efektyvumą bei aptarti chirurginės intervencijos indikacijas.

Praėjus pusantro mėnesio po pradėto gydymo pacientas teigė, kad jaučiasi energingesnis, sumažėjo silpnumas. Pakartoti prolaktino bei laisvo tiroksino tyrimai, kurie parodė teigiamą dinamiką: PRL – 39,7 mU/l (norma 72,6–407,4), LT4 – 14,81 pmol/l (norma 9,0–19,0). Kabergolino dozė sumažinta iki 1,5 mg/sav., rekomenduota tęsti gydymą levotiroksinu ir hidroksikortizonu tomis pačiomis dozėmis. Tarpdisciplininio aptarimo metu, dalyvaujant gydytojui endokrinologui, neurochirurgui bei oftalmologui, nuspręsta nekeisti medikamentinio gydymo kabergolinu, esant ryškiai teigiamam gydymo efektui.

Praėjus keturiems mėnesiams nuo gydymo pradžios pakartotas rytinės kortizolio koncentracijos tyrimas, gautas rezultatas pateko į normos ribas – 384 nmol/l (norma ryte 101–536), todėl gydymas hidroksikortizonu nutrauktas. Išliko žemoka LT4 koncentracija – 10,80 pmol/l (n. 9,0–19,0), todėl levotiroksino skyrimas pratęstas. Vartojant kabergolino 1,5 mg/sav. dozę po trijų mėnesių pakartotinai atliktas prolaktino tyrimas, konstatuotas sumažėjimas iki 14,8 mU/l (norma 72,6–407,4). Kabergolino dozė sumažinta iki 1 mg/sav. Galvos MRT su dinaminio intraveninio kontrastavimu, atlikta praėjus 7 mėn. nuo gydymo kabergolinu pradžios, parodė reikšmingai teigiamą ligos eigą (2 pav.).



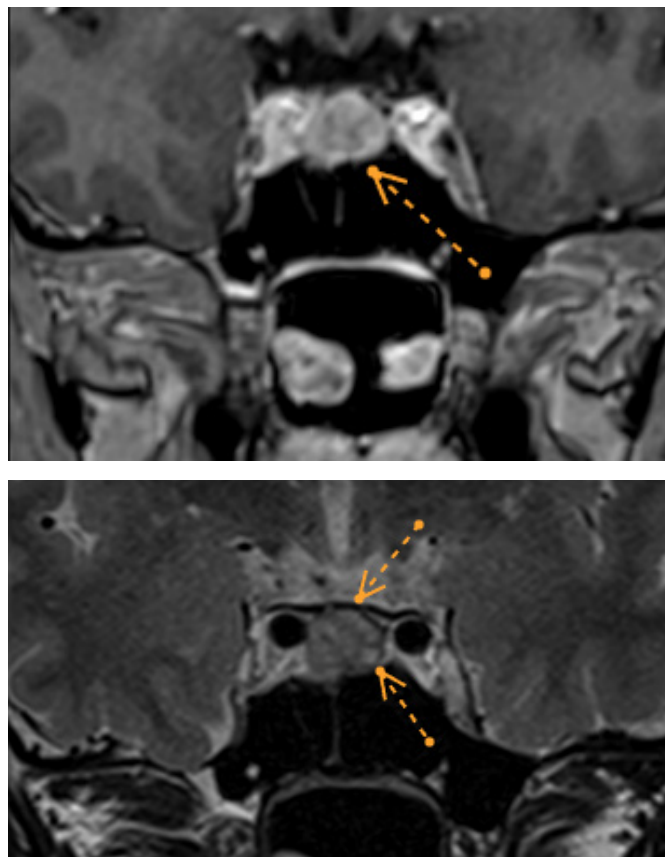
2 pav. Hipofizės MRT, atlikta praėjus 7 mėn. po gydymo kabergolinu pradžios

Fig 2. Pituitary MRI performed 7 months after the start of cabergoline treatment

T1 sag. po i/v kontrastavimo, hipofizės aukštis sumažėjęs (nuo 21 mm iki 6 mm), navikas sumažėjęs, nesiekia regos nervo kryžmės, nehomogeniškai kaupia kontrastinę medžiagą. T1 cor. naviko vaizdas dorzalinėje turkiabalnio dalyje su žemo signalo cistinės degeneracijos intarpu ~5 mm (punktyrinė rodyklė).

Po mėnesio kartotas PRL koncentracijos tyrimas – 20,0 mU/l (norma 72,6–407,4), kabergolino dozė sumažinta iki 0,5 mg/sav. Nutrauktas tiroksino vartojimas tikintis, kad sumažėjus hipofizės adenomai hipofizės–skydliaukės ašis atsistatys. Praėjus 2 mėn. po gydymo tiroksinu nutraukimo pakartotas LT4 koncentracijos tyrimas – 11,87 pmol/l (norma 9,0–19,0), konstatuota eutirozė. Taip pat dokumentuotas testosterono koncentracijos susinorminimas iki 10,99 nmol/l (norma 8,33–30,19).

Toliau tęsta palaikomoji kabergolino dozė 0,25 mg/sav., tačiau prolaktino koncentracijai ėmus didėti vaisto dozė teko padidinti iki 0,5 mg/sav. Tokia dozė lėmė hormono koncentracijos kraujyje mažėjimą iki normos (121,4 mU/l) ir buvo pratęsta vartoti iki kito apsilankymo pas gydytoją endokrinologą. Pakartota galvos MRT, praėjus maždaug 1 metams nuo gydymo kabergolinu pradžios (3 pav.).



3 pav. Hipofizės MRT, atlikta praėjus 1 metams po gydymo kabergolinu pradžios

Fig 3. Pituitary MRI performed 1 year after the start of cabergoline treatment

T1 cor. vaizdai po i/v kontrastavimo, navikas (punktyrinė rodyklė) sumažėjęs, dar labiau „atsitraukęs“ nuo regos nervo kryžmės, nehomogeniškai kaupiantis kontrastinę medžiagą, su smulkiais degeneraciniais intarpais. T2 cor. matomi gausios cistinės degeneracijos intarpai – smulkūs aukšto signalo židiniai, diafragma virš naviko beveik nedeformuota.

Šis klinikinis atvejis patvirtina, kad dopamino agonistai (šiuo atveju kabergolinas) yra labai efektyvūs medikamentai prolaktinomoms gydyti. Kabergolinas – tai stiprus dopamino D2 receptorių agonistas, kuris ekspertų rekomenduojamas kaip pirmos eilės vaistas makroadenomų gydymui, nes

pasižymi didžiausiu efektyvumu ir sukelia mažiausiai nepageidaujamų reiškinių. Dažniausiai rekomenduojama pradinė vaisto dozė – 0,5 mg kartą per savaitę [4]. Šiuo atveju pradėta skirti nuo didesnės 1 mg dozės 2 k./sav., nes makroadenoma buvo gana didelė, besiliečianti su regos nervo kryžme. Po mėnesio nuo pradėto gydymo visada rekomenduojama įvertinti jo efektyvumą: jei išmatuojama normali prolaktino koncentracija, pacientas gerai toleruoja vaistą,

tuomet tokį gydymą galima tęsti [7]. Šiam vyrui hiperprolaktinemija smarkiai sumažėjo per mažiau nei du mėnesius po gydymo pradžios: nuo >42 000,0 iki 39,7 mU/l. Laboratorinių tyrimų dinamika pateikiama lentelėje. Taip pat ir adenomos dydis reikšmingai sumažėjo, atsistatė hipofizės veikla, išnyko hipopituitarizmas. Taigi, teigiamas atsakas į gydymą kabergolinu šiuo atveju rodo, kad operacinio gydymo indikacijų nėra.

Lentelė. Laboratorinių hormonų tyrimų dinamika gydymo laikotarpiu
Table. Changes in laboratory hormone tests during treatment

Tyrimo atlikimo data	PRL koncentracija (mU/l) (norma 72,6–407,4)	LT4 koncentracija (pmol/l) (norma 9,0–19,0)	COR (nmol/l) (norma 101–536)	Testosteronas (nmol/l) (norma 8,33–30,19)
2022-02-10	–	8,86	–	–
2022-04-06	>42 000,0	–	176	5,65
2022-05-25	39,7	14,81	–	–
2022-08-02	–	10,80	384	–
2022-09-07	14,8	–	–	–
2022-10-13	20,0	–	–	–
2022-12-16	49,5	11,87	–	–
2023-03-15	55,8	–	–	–
2023-05-12	259,8	12,68	–	10,9
2023-12-04	696,8	–	–	–
2024-02-05	121,4	12,16	–	–

PRL – prolaktinas; LT4 – laisvas tiroksinas; COR – rytinė kortizolio koncentracija.

Kadangi prolaktinomos yra linkusios ataugti, gydymo nutraukti nereikėtų skubėti. Tik tuomet, kai dvejus trejus metus išmatuojama normali prolaktino koncentracija kraujyje ir vaizdiniais tyrimais nustatomas žymus adenomos sumažėjimas, galima svarstyti dėl gydymo sustabdymo. Tai daroma palaipsniui mažinant kabergolino dozę iki minimalios [4, 7]. Šiuo atveju vaisto dozė nuo pradinės buvo po truputį mažinta iki 0,5 mg/sav. per maždaug 10 mėnesių.

Baigus gydymą kabergolinu, prolaktinemiją reikėtų ambulatoriškai išmatuoti kartą per metus, galvos MRT atliekamas tik tada, jei atsiranda naujų simptomų, nustatoma padidėjusi prolaktino koncentracija ar išryškėja kiti hipofizės disfunkcijos simptomai [4].

IŠVADOS

Prolaktinomos yra dažniausi hipofizės navikai, kurie diagnozuojami kraujyje radus padidėjusią hormono prolaktino koncentraciją ir vaizdiniais tyrimais nustatius darinį hipofizėje. Dopamino agonistai (kabergolinas, bromokriptinas) – tai hiperprolaktinemijos ir prolaktinomos gydymo auksinis standartas. Kabergolinas yra pirmos eilės vaistas pacientams, kuriems nustatyta prolaktinoma. Skiriant kabergoliną šiems pacientams, prolaktino koncentracijos normalizavimas pasiekiamas 77–95 % atvejų, o 92 % pacientų navikas labai sumažėja [2, 8]. Aprašytas klinikinis atvejis patvirtina ir iliustruoja didelį kabergolino veiksmingumą gydant hipofizės makroadenomas, todėl net ir esant didelėms prolaktinomoms, sukeliančioms spaudimo reiškinių, medikamentinis gydymas turi būti išbandytas prieš pacientams siūlant operacinį gydymą.

Gauta: 2024 03 21

Priimta: 2024 09 02

Summary

EFFECTIVENESS OF DOPAMINE AGONISTS IN THE TREATMENT OF PROLACTINOMA: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Karolis Laucius, Agnė Abraitienė, Renata Baltagalvienė

Introduction. Prolactinomas are benign pituitary tumors that secrete prolactin and are the most common type of pituitary secreting tumors, making up about half of all cases. These tumors cause hyperprolactinemia, they can be detected by finding elevated prolactin levels in the blood and a mass in the pituitary gland on imaging studies. If the prolactinoma is symptomatic, the first-line treatment is medical therapy with dopamine agonists, with cabergoline being the most effective. Cabergoline has been shown to normalize prolactin levels in 77–95% of prolactinoma cases.

Case report. A 47-year-old man contacted an endocrinologist after being diagnosed with thyroid nodules. He had been experiencing general weakness and intermittent headaches. Blood tests revealed decreased levels of thyroid stimulating hormone and free thyroxine, indicating central hypothyroidism and the presence of a pituitary dysfunction. An MRI revealed a pituitary macroadenoma

20×16×18 mm, pressing on the optic chiasm. The patient was prescribed cabergoline 2 mg/week, hydrocortisone, and levothyroxine replacement therapy. After a month and a half of the treatment, the patient showed improvement in well-being and a decrease in prolactin levels to 39.7 mU/L. Seven months after the treatment, MRI was repeated and revealed a significant reduction in the pituitary adenoma. It was decided to continue medical therapy for the treatment of macroprolactinoma.

Discussion and conclusions. Cabergoline is a potent medication that activates dopamine D2 receptors and is used to treat hyperprolactinemia. It is the first-line treatment for macroprolactinomas due to its high efficacy and minimal adverse effects. This case demonstrates the efficacy of cabergoline, as the patient's prolactin levels dropped significantly in less than two months of treatment and the adenoma size was markedly reduced within seven months.

Keywords: prolactin, macroprolactinoma, hyperprolactinemia, pituitary adenoma, cabergoline.

LITERATŪRA

1. Melmed S, Jameson JL. Pituitary Tumor Syndromes [Internet]. 21st ed. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. Access Medicine. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265439651>
2. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Archives of Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2018 Apr; 62(2): 236–63. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972018000200236
3. Molitch ME, Drummond J, Korbonits M. Prolactinoma Management [Internet]. Nih.gov. MDText.com, Inc.; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279174/>
4. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society International Consensus Statement. Nature Reviews Endocrinology [Internet]. 2023 Sep 5; 1–19. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-023-00886-5#citeas>
5. Choi J, Horner KA. Dopamine Agonists [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551686/>
6. Nakhleh A, Shehadeh N, Hochberg I, Zloczower M, Zolotov S, Taher R, et al. Management of cystic prolactinomas: a review. Pituitary 2018 Apr 13; 21(4): 425–30.
7. Snyder PJ. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperprolactinemia>
8. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas M da C. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. Neuroendocrinology 2019; 109: 7–19.