



POLNO ZAVISNE RAZLIKE KLINIČKIH I RADIOLOŠKIH MANIFESTACIJA PROLAKTINOMA

Autori: Milovan Milovanović¹, Ivana Đorđević¹, Ivana Lukić¹

Mentor: Prof. dr Milica Pešić², Asist. dr Danijela Radojković²

¹Univerzitet u Nišu Medicinski fakultet,

²Klinika za endokrinologiju kliničkog centra Niš

SAŽETAK

Prolaktinomi su sekretorni tumori laktotropnih ćelija hipofize.

Cilj istraživanja bio je ispitivanje različite zastupljenosti mikro i makroprolaktinoma kod muškaraca i žena i kliničke prezentacije prolaktinoma.

Istraživanjem je obuhvaćeno 27 bolesnika sa prolaktinomom (15 osoba ženskog pola i 12 muškaraca). Kod pacijenata je sprovedeno endokrinološko, radiološko i neurooftalmološko ispitivanje.

Bolesnice obuhvaćene ovim ispitivanjem bile su prosečne životne dobi 36,52 godina. Bolesnici muškog pola bili su nešto starije životne dobi prosečne, 39,2 godina. Srednja vrednost serumskog PRL kod bolesnica bila je 1702,71 a kod muškaraca 2920,32. Galaktorea je verifikovana kod 14 žena, od toga 12 bolesnica sa bilateralnom galaktorejom. Poremećaj menstrualnog ciklusa imalo je 10 ispitanica. Sterilitet kao osnovni jatotropni simptom, zabeležen je kod 4 žena. Glavobolje su bile prisutne kod 6 bolesnica, na poremećaj vida žalile su se 2 bolesnice. U populaciji muških ispitanika galaktoreja i ginekomastija verifikovane su kod trojice. Anamnestički podaci su pokazali da je pad libida imalo 7 bolesnika. Glavobolje je imalo čak 10 ispitanika, različite smetnje s vidom 7 bolesnika. Vizualizacija hipotalamo-hipofizne regije NMR-om urađena je kod svih bolesnika. Prosečna vrednost dijametra prolaktinoma kod osoba ženskog pola bila je 3,8 mm a kod muških ispitanika 8,77 mm. Kod petorice je u trenutku dijagnostikovanja adenom imao karakteristike makroadenoma (> 10mm).

Češća zastupljenost makroprolaktinoma kod osoba muškog pola posledica je znatno oskudnije simptomatologije hiperprolaktinemijskog sindroma. Galaktoreja i različiti poremećaji menstrualnog ciklusa vrlo brzo dovode pripadnice ženskog pola lekaru, te je dijagnostifikovanje mikroprolaktinoma češće u ženskoj populaciji.

Ključne reči: prolaktinom, polne razlike, kliničke i radiološke manifestacije.

UVOD

Tumori hipofize obično su sporo-rastuće, benigne, monoklonalne neoplazme, ali, ipak, povezane sa signifikantnim morbiditetom i preranim mortalitetom. Pituitarni adenomi dolaze do kliničkog izražaja zahvaljujući efektu "mase", što rezultuje oštećenjem okolnih struktura ili, zahvaljujući manifestacijama koje su posledica ekscesa ili insuficijencije, pituitarnih hormona (1).

Godišnja incidenca tumora hipofize iznosi od 0,5 do 7,4 na 100 000, u zavisnosti od pola i starosti, sa najvišom incidencom kod žena životne dobi između 15 i 44 godine (2). U poređenju sa drugim neoplazmama, pituitarni adenomi se javljaju češće u populaciji mlađih bolesnika. Relativno niska godišnja incidenca dijagnostikovanih tumora hipofize i veoma duga istorija bolesti ovih neoplazmi otežavaju praćenje kliničkih rezultata u signifikantnom broju bolesnika. Štaviše, različiti tipovi tumora moraju se evaluirati odvojeno, s obzirom da svaki ima jedinstvenu frekvencu, patologiju, terapijske pristupe i prognozu (3).

Prolaktinomi su sekretorni tumori laktotropnih ćelija hipofize. Više od 70% adenoma hipofize za koje se ranije smatralo da su nefunkcionalni, zapravo su prolaktinomi. Prema veličini tumorske mase dele se na mikroprolaktinome (ispod 1cm) i makroprolaktinome (iznad 1cm). Mikroadenomi mogu proći kao nemi "pituitarni adenomi", što potvrđuje i podatak da se na autopsijama nađe oko 11% mikroadenoma, nedijagnostikovanih tokom života (4). U populaciji bolesnika ženskog pola češće se dijagnostikuju prolaktinomi, i to mikroadenomi. S obzirom da je estrogen poznat kao stimulator proliferacije laktotrofa i transkripcije prolaktinskog gena, što sve dovodi do povišene sinteze prolaktina (5), moguće je, upravo njegovim efektima, pripisati povezanost ženskog pola i češće zastupljenosti prolaktinoma u ženskoj populaciji.

Klinička prezentacija prolaktinoma je raznolika. Oni se mogu manifestovati simptomima i znacima koji su direktno posledica povišene koncentracije prolaktina u serumu; zatim parcijalnim ili potpunim deficitom drugih hormona adenohipofize i lokalnim znacima prisutnosti tumora ("efekti mase") ili najrazličitijom kombinacijom ovih fenomena.

Kod žena se prolaktinomi klinički najčešće manifestuju smanjenim libidom, sterilitetom, oligomenorejom ili amenorejom i galaktorejom (6). Bolesnice se nekad mogu žaliti i na seboriju, pojačanu maljavost, akne i glavobolju (7).

„Efekti mase“ prolaktinoma, predstavljaju grupu simptoma koja nastaje pritiskom tumora na okolne, vrlo osetljive strukture, poput optičkog nerva, hijazme optičkog živca, sfenoidnog sinusa ili treće moždane komore. Česte i jake glavobolje, veći ili manji ispadi vidnog polja, paraliza kranijalnih nerava, sindrom kavernoznog sinusa, mogu biti prvi znaci bolesti.

Iako se hiperprolaktinemija znatno češće javlja u ženskoj populaciji, može se javiti i kod muškaraca (2). Kod većine bolesnika muške populacije dominira simptomatologija izazvana efektima tumorske mase, poput oštećenja vidnog polja, rekurentnih glavobolja, paralize kranijalnih živaca, kao i znaci parcijalnog i izolovanog hipopituitarizma.

CILJ RADA

Utvrđiti da li je različita zastupljenost mikro i makroprolaktinoma kod žena i muškaraca.

Ispitati da li je klinička prezentacija prolaktinoma polno zavisna.

METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno 27 bolesnika sa prolaktinomom (15 osoba ženskog pola i 12 muškaraca). Pored anamneze i kliničkog pregleda, kod bolesnika je sprovedeno endokrinološko, radiološko i neurooftalmološko ispitivanje. Serumske koncentracije PRL, LH i FSH određivane su radioimunološkim analizama (RIA) primenom komercijalnih kitova IRMA hPRL, hLH, i hFSH, INEP Zemun-Beograd, Srbija. Za određivanje koncentracije TSH i STH korišćeni su komercijalni kitovi LKB-wal-lac. Vizuelizacija hipotalamo-hipofizne regije rađena je nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR). Neurooftalmološko ispitivanje je podrazumevalo ispitivanje visusa, fundusa i perimetriju.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Bolesnice obuhvaćene ovim ispitivanjem bile su prosečne životne dobi $36,52 \pm 9,58$ (od 20 do 55 godina starosti). Bolesnici muškog pola bili su nešto starije prosečne životne dobi u trenutku dijagnostikovanja prolaktinoma $39,2 \pm 10,3$ (od 24 do 52 godine starosti).

Kod svih 27 ispitanika vrednosti serumskog prolaktina bile su povišene. Srednja vrednost serumskog PRL kod bolesnica bila je $1702,71 \pm 926,81$ (najviša zabeležena vrednost PRL, bila je 4017,0, a najniža, takođe iznad referentnih vrednosti 664,0). Srednja vrednost PRL kod muškaraca sa dijagnostikovanim prolaktinomom bila je $2920,32 \pm 1003,72$ (najviša koncentracija PRL > 5000,0 i najniža zabeležena 802,86).

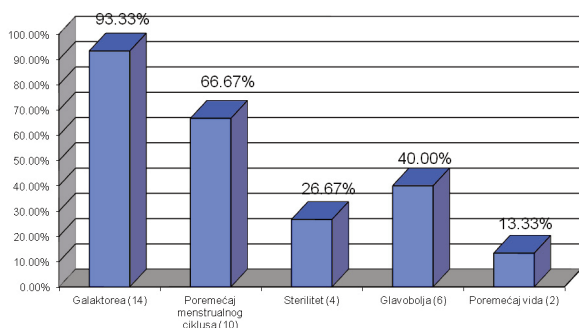
Tabela 1. Osnovni opisni podaci

	Ž	M
Godine starosti	36.52 ± 9.58 (20 - 55)	39.2 ± 10.3 (24 - 52)
Vrednosti serumskog PRL	1702.71 ± 926.81 max 4017.0 min 664.0	2920.32 ± 1003.72 max > 5000.0 min 802.64

Galaktorea je verifikovana kod 93,33% bolesnica (14 žena). Od toga je bilateralna sekrecija dojki bila značajno češća u odnosu na unilateralnu (12 bolesnica sa bilateralnom galakto-

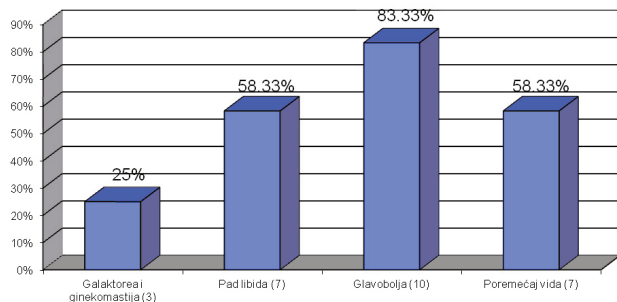
rejom). Poremećaj menstrualnog ciklusa je imalo 66,67% ispitanica (10 žena) od ukupno 15 bolesnica obuhvaćenih studijom. Ukoliko se uzme u obzir da su dve bolesnice već bile u menopauzi, procenat preostalih, sa nekim od poremećaja menstrualnog ciklusa je još viši (76,92%). Oligomenorea i amenorea verifikovane su kod 4 bolesnice (30,77%), anovulatorni menstrualni ciklusi zabeleženi su kod 9 bolesnica (69,23%), dok je manji broj bolesnica obuhvaćenih ispitivanjem (3 bolesnice) imalo drugi vid poremećaja menstrualnog ciklusa (skraćenje menstrualnog ciklusa, dismenoreja, polimenoreja) Sterilitet, kao osnovni jatrotropni simptom, zabeležen je kod 26,67% bolesnica (4 žene). Glavobolje su bile prisutne kod 40% ženskih ispitanika (6 bolesnica), a na poremećaj vida žalilo se 13,33% ispitanica (2 bolesnice).

Grafikon 1. Prikaz kliničkih manifestacija kod žena



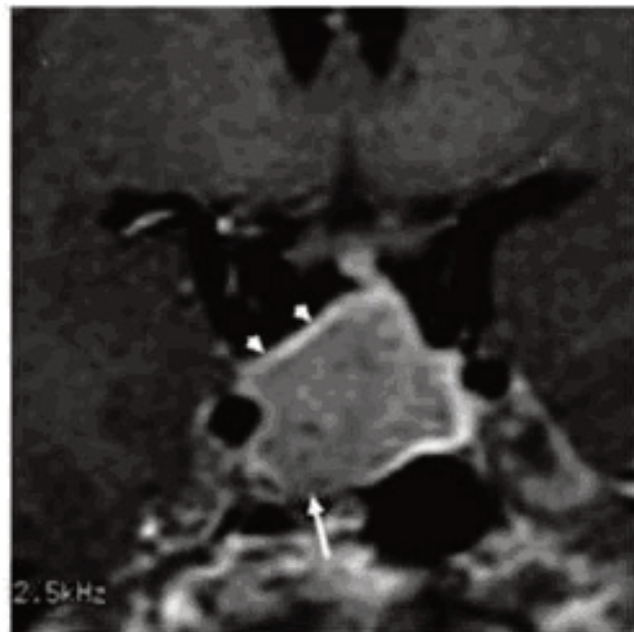
U populaciji muških ispitanika galaktoreja i ginekomastija verifikovane su samo kod trojice (25%). Od toga je kod dvojice bila prisutna bilateralna galaktoreja, a kod jednog bolesnika je dijagnostikovana fibroadenom desne marnne žlezde uz desnostranu galaktoreju. Anamnestički podaci su pokazali da je pad libida imalo 58,33% ispitanika (7 bolesnika) ali su se svi ovi bolesnici javili lekaru tek sa pojavom drugih tegoba poput glavobolje, smetnji sa vidom i duplim slikama. U periodu dijagnostikovanja prolaktinoma glavobolje imalo je čak 83,33% bolesnika (10 ispitanika), a različite smetnje sa vidom (smanjena jasnoća, duple slike, ispadu u vidnom polju) imalo je 58,33% bolesnika (7 bolesnika).

Grafikon 2. Prikaz kliničkih manifestacija kod muškaraca



Vizuelizacija hipotalamo-hipofizne regije NMR-om urađena je kod svih bolesnika obuhvaćenih ispitivanjem. Prosečna vrednost najvećeg dijametra prolaktinoma kod osoba ženskog pola bila je 3,8 mm. U grupi muških ispitanika u trenutku dija-

gnostikovanja, prolaktinomi su bili značajno većih dimenzija (prosečna vrednost najvećeg dijametra prolaktinoma 8,77 mm). Od 15 bolesnica sa prolaktinomom, samo je kod jedne verifikovan adenom promera blizu 10 mm (9,5 mm najveći dijametar tumora), što bi se moglo smatrati graničnim makroprolaktinomom. Od 12 ispitanika muškog pola, kod petorice je u trenutku dijagnostikovanja adenom imao karakteristike makroadenoma (>od10 mm).



Slika 1. Pituitarni makroadenom - Pituitarni makroadenom veličine (17x19x14 mm) sa signalom nižeg intenziteta (strelica) u odnosu na intenzivno pojačan signal komprimiranog tkiva adenohipofize (strelice). Pituitarni stalak pomeran ulevo.

DISKUSIJA

U grupi bolesnica sa prolaktinomom dominirala je simptomatologija hiperprolaktinemijskog sindroma: galaktoreja, poremećaj menstrualnog ciklusa i sterilitet, što je u saglasnosti sa podacima iz literature (6, 7, 8). Glavobolja i poremećaj vida se smatraju posledicom „efekta mase“. Njihova manja učestalost kod žena može se objasniti činjenicom da su prolaktinomi kod većine dijagnostikovani u stadijumu mikroprolaktinoma. Obe bolesnice sa poremećajem vida imale su prolaktinome većih dimenzija (najveći dijametar 9,5 mm i 8 mm), obe su bile starije životne dobi u odnosu na većinu ostalih ispitanica (55 i 54 godina starosti) i obe su već bile u menopauzi. Oskudnija simptomatologija hiperprolaktinemijskog sindroma, kod ovih bolesnica, može biti objašnjenje za kasniju dijagnostiku prolaktinoma.

Kod muškaraca obuhvaćenih ovim ispitivanjem simptomatologija hiperprolaktinemijskog sindroma bila je znatno oskudnija. Samo trojica ispitanika imala su ginekomastiju i galaktoreju. S obzirom da su marnne žlezde rudimentirani organi kod muškaraca, sa znatno manjom gustinom prolaktinskih receptora preko kojih bi prolaktin delovao, galaktoreja je i očeki-

vano zastupljena u niskom procentu. Smatra se da je kod 90% bolesnika prisutna impotencija, pad libida, smanjen volumen sperme, smanjen broj spermatozoida i astenospermija (9). Kako je razvoj ovih simptoma po pravilu vrlo spor, često se zanemaruje i pripisuje procesu starenja ili različitim psihogenim uzrocima, pa se time može objasniti znatno manja procentualna zastupljenost ovih tegoba kod naših bolesnika (58,33%) i još manji broj bolesnika koji su se primarno javili zbog tegoba poput impotencije i pada libida. Visoka zastupljenost glavobolje i poremećaja vida u korelaciji je sa znatno većim dimenzijama prolaktinoma kod muškaraca. Iako retki, makroprolaktinomi jesu pituitarni tumori koji se češće dijagnostikuju u muškoj populaciji (10, 11).

ZAKLJUČAK

Češća zastupljenost makroprolaktinoma kod osoba muškog pola posledica je znatno oskudnije simptomatologije hiperprolaktinemijskog sindroma. Razvoj simptoma je po pravilu vrlo spor i često se zanemaruje od strane bolesnika. Bol kao najjači jatrotropni simptom i ovde dolazi do izražaja, te se najveći broj bolesnika javlja zbog glavobolje koje vremenom postaju sve češće, jače i duže. Galaktoreja i različiti poremećaji menstrualnog ciklusa vrlo brzo dovode pripadnice ženskog pola lekaru, te je dijagnostikovanje mikroprolaktinoma češće u ženskoj populaciji.

LITERATURA

- 1 Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 322: 966-967.
- 2 Annegers JFF, Coulam CB, Laws ER. Pituitary tumors: epidemiology. In: Givens JR, ed. *Hormone-secreting pituitary tumors*. Chicago: Year Book Medical Publishers 1982: 393-403.
- 3 Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (1): 168-174.
- 4 Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 725-740.
- 5 Ammari FF, Yaghan RJ and Omari AK. Periductal mastitis. Clinical characteristics and outcome. *Saudi Med J* 2002; 23 (7): 819-22.
- 6 Abram M, Brue T, Morange I, Girard N, Guibout M and Jaquet P. Pituitary tumor syndrome and hyperprolactinemia in peripheral hypothyroidism. *Ann Endocrinol* 1992; 53 (5-6): 215-23.
- 7 Amara JF, Ban Itallie C and Dannies PS. Regulation of prolactin production and cell growth by estradiol: difference in sensitivity too estradiol occurs at level of messenger ribonucleic acid accumulation. *Endocrinology* 1987; 133: 397-406.
- 8 Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44(12): 1085-90.
- 9 Merino G, Carranza-Lira S, Martinez-Chequer JC, Barahona E, Moran C and Bermudez JA. Hyperprolactinemia in men with asthenozoospermia, oligozoospermia, or azoospermia. *Arch Androl* 1997; 38 (3): 201-206.
- 10 Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA & Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *Journal of Neurosurgery* 2002; 97: 299-306.
- 11 Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA & Colosimo C. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clinical Endocrinology* 2003; 58: 662-670.

SEX-DEPENDENT DIFFERENCES IN CLINICAL AND RADIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF PROLACTINOMAS

Milovan Milovanović, Ivana Đorđević and Ivana Lukić

Prolactinomas are secretion pituitary tumors of lactotrophs cells.

The aim of research was to investigate a different representation of micro and macroprolactinomas in men and women and clinical presentation prolactinomas.

The study included 27 patients with prolactinomas (15 females and 12 males). Patients underwent endocrine, radiological and neuro-ophthalmic examination.

The mean age of the patients included in this trial was 36.52 years. Male patients were slightly older, with mean age 39.2 years. The mean serum PRL in patients was 1702.71 and in men 2920.32. Galactorrhea was detected in 14 patients, including 12 patients with bilateral galactorrhea. Menstrual disorders were reported in 10 patients. Sterility as a basic symptom was observed in 4 women. Headaches were present in 6 patients, and visual disorders in 2 patients. In the population of males, galactorrhea and gynecomastia were verified in three patients. History data showed that decrease in libido was observed in 7 patients. Headache was found even in 10 patients, and various disturbances of vision were present 7 patients. Visualization of the hypothalamic pituitary region-NMR was performed in all patients. The average value of diameter prolactinomas in females was 3.8 mm and in male subjects 8.77 mm. At the time of establishing the diagnosis, in five patients the adenoma had the characteristics of macroadenoma (> 10 mm).

Higher frequency of the macroprolactinomas in males resulted from considerably poorer symptomatology of hyperprolactinemia syndrome. Galactorrhoea and various menstrual disturbances quickly lead to health problems and the diagnosis of microprolactinomas more frequently in women.

Key words: prolactinoma, sex differences, clinical and radiological manifestations