

# 多巴胺受体激动剂治疗巨大垂体催乳素细胞腺瘤伴垂体卒中 1 例

范祖莉<sup>1</sup>, 谭惠文<sup>1</sup>, 余叶蓉<sup>1</sup>, 蔡博文<sup>2</sup>, 李建薇<sup>1</sup>, 魏 懿<sup>3</sup>, 姜 曙<sup>2</sup>

(1. 四川大学华西医院内分泌代谢科, 成都 610041; 2. 四川大学华西医院垂体瘤及相关疾病诊疗中心, 成都 610041;

3. 四川大学华西医院影像科, 成都 610041)

## Treatment of giant pituitary prolactinoma with pituitary apoplexy by dopamine agonist : a case report

Fan Zuli<sup>1</sup>, Tan Huiwen<sup>1</sup>, Yu Yerong<sup>1</sup>, Cai Bowen<sup>2</sup>, Li Jianwei<sup>1</sup>, Wei Yi<sup>3</sup>, Jiang Shu<sup>2</sup>

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University; 2. Center of Pituitary Adenoma and Related Diseases, West China Hospital, Sichuan University; 3. Department of Imaging, West China Hospital, Sichuan University)

【中图分类号】R584

【文献标志码】B

【收稿日期】2023-05-31

### 1 病例报告

患者,男,54岁,因“进行性视力下降3个月”于2017年9月19日就诊于华西医院内分泌门诊。患者3月前无明显诱因出现双眼视力进行性下降,偶伴有阵发性头痛,自述性活动能力下降,患者否认怕热多汗、多食易饥、便秘增加、睡眠障碍、怕冷、疲乏、脸变圆、紫纹、多毛、痤疮、面容变丑陋、肢端肥大、多尿等,体质量无显著变化。否认使用止吐药、降压药、精神药物等。查体:视力:左/右 0.05/0.03,右眼视野颞侧偏盲,左眼视野正常。男性乳房发育,无溢乳。眼科视野检查提示右侧颞侧偏盲。蝶鞍区增强核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)见类圆形等T1、长T2信号影,大小约4.2 cm × 3.9 cm × 3.1 cm,侵及双侧海绵窦、右侧鞍旁,绕部分右颈内动脉内段,垂体柄左偏,视交叉受压上抬。2017年9月门诊垂体激素检测提示:血清泌乳素(prolactin, PRL) > 4 700 ng/mL (正常参考值 4.6~21.4 ng/mL),生长激素(growth hormone, GH) < 0.03 ng/mL (正常参考值 0.03~2.47 ng/mL);游离甲状腺激素(free thyroxine 4, FT4) 12.67 pmol/L (正常参考值 12.0~22.0 pmol/L);睾酮(testosterone, T) 1.66 ng/mL (正常参考值 1.93~7.40 ng/mL)。

治疗经过和随访:患者使用溴隐亭 5 mg qd 逐渐加量至 2.5 mg tid 治疗后患者自觉视力有所改善(当时未行视野检查),治疗第12天患者突发头痛,伴呕吐和视力视野变化,患者未重视,后头痛自行缓解。1+月后门诊复查 PRL 水平(2017年11月1日)降低至 376.8 ng/mL (正常参考值 4.6~21.4 ng/mL),胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)未查, GH、TSH、FT4、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、清晨8:00血浆皮质醇(plasma

cortisol, PTC-8:00)、T、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)未见异常;复查垂体增强 MRI(2017年12月3日)蝶鞍内见大小约 3.7 cm × 2.5 cm × 3.6 cm 肿块影,其内信号不均,可见液化坏死区,增强后部分明显强化,垂体柄稍左偏,垂体窝加深,右侧蝶窦积液,鞍底骨质局部欠连续(图1),考虑患者突发头痛系垂体卒中可能。3个月后复查 PRL 122.2 ng/mL (正常参考值 4.6~21.4 ng/mL); GH、IGF-1、TSH、FT4 均在正常范围; ACTH 58.66 ng/L (正常参考值 5.0~78 ng/L), PTC-8:00 880 nmol/L (正常参考值 147.3~609.3 nmol/L); LH 4.7 mIU/mL (正常参考值 1.7~8.6 mIU/mL), FSH 5.0 mIU/mL (正常参考值 1.5~12.4 mIU/mL); T 1.9 ng/mL (正常参考值 1.93~7.40 ng/mL), 脱氢表雄酮硫酸酯(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S) 19.45 μmol/L (正常参考值 1.20~8.98 μmol/L), 患者 ACTH、PTC 升高考虑应激状态所致,睾酮水平降低考虑 PRL 升高导致的结果。目前口服溴隐亭 5 mg 每天上午、2.5 mg 每天下午,血清 PRL 35.9 ng/mL (正常参考值 4.6~21.4 ng/mL); GH、IGF-1、TSH、FT4 均在正常范围; ACTH 60.02 ng/L (正常参考值 5.0~78 ng/L), PTC-8:00 428 nmol/L (正常参考值 147.3~609.3 nmol/L); LH 3.0 mIU/mL (正常参考值 1.7~8.6 mIU/mL), FSH 5.5 mIU/mL (正常参考值 1.5~12.4 mIU/mL); T 2.91 ng/mL (正常参考值 1.93~7.40 ng/mL), DHEA-S 12.4 μmol/L (正常参考值 1.2~8.98 μmol/L), 自觉眼部视力改善,视野有所恢复,随访3年患者一般情况良好,饮食、睡眠及两便情况良好,体质量未见明显变化。

### 2 讨论

巨大催乳素腺瘤是指肿瘤直径大于 4 cm、血清 PRL 大于 200 ng/mL 的垂体腺瘤<sup>[1-3]</sup>。本例 PRL 瘤患者鞍区 MRI 显示瘤体巨大,既往未筛查垂体催乳素或行垂体影像检查。本次就诊 PRL 水平显著高于正常,但其催乳素水平呈“断崖式”下降与垂体卒中有关,巨大垂体腺瘤血供受损是引起垂体卒中的主要原因。垂体巨大腺瘤中垂体瘤卒中发病率可高达 55.6%,多见于 PRL 腺瘤或无功能腺瘤。垂体瘤卒中诱发因素较多,外伤、放疗、药物治疗等因素均可能诱发垂体瘤体出血导致垂体卒中,但也有很多文献报道垂体瘤卒中无

作者介绍:范祖莉, Email: 1755899285@qq.com,

研究方向:垂体相关疾病及诊治。

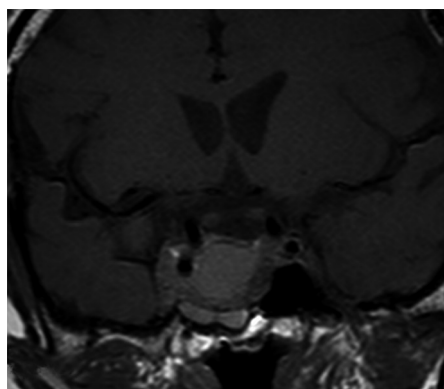
通信作者:谭惠文, Email: huiwen2016@scu.edu.cn。

基金项目:四川省科技厅科技支撑计划资助项目(编号:2016SZ0058);

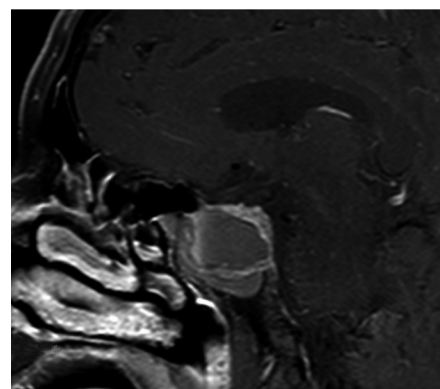
四川省科技厅重点资助项目(编号:23ZDFY2920)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230927.1718.004>

(2023-10-07)



A. T1WI 冠状位



B. T2WI 矢状位

注:类圆形等 T1、长 T2 信号影,大小约 4.2 cm × 3.9 cm × 3.1 cm 侵及双侧海绵窦、右侧鞍旁,包绕部分右颈内动脉内段,垂体柄稍左偏,视交叉受压上抬

图 1 垂体 PRL 腺瘤伴垂体卒中 MRI

明显诱因<sup>[4-5]</sup>。垂体瘤卒中患者头痛、视力下降、视野缺损临床症状发生率较高。巨大垂体 PRL 腺瘤的治疗目标是减小肿瘤体积、降低血清 PRL 水平。

本研究报告的患者垂体卒中与患者接受多巴胺受体激动剂(dopamine agonists, DA)治疗存在关联, PRL 迅速下降和垂体瘤快速缩小可能有关,有临床报道证实垂体卒中伴随着 PRL 瘤体积缩小,患者可能发生垂体前叶功能减退,也有患者之前受抑制的垂体-性腺轴功能出现不同程度的恢复<sup>[6]</sup>。如果患者 PRL 瘤由于卒中出血体积迅速增大引起视神经压迫或其他显著占位效应并导致垂体前叶功能减退甚至垂体危象等严重并发症时需要及时地识别和治疗,严重者推荐及时手术干预<sup>[7-8]</sup>。溴隐亭作为一种选择性 D2 型多巴胺受体激动剂,是目前垂体催乳素瘤的一线治疗方案<sup>[9]</sup>, DA 作用于垂体前叶催乳素细胞表面多巴胺受体(D2 型),从而抑制 PRL 的合成和释放。同时 DA 可以使 PRL 瘤的瘤体体积缩小,具体机制可能是通过抑制肿瘤细胞有丝分裂而诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[10]</sup>。同时溴隐亭可通过抑制垂体催乳素细胞腺瘤或生长激素细胞腺瘤的血管形成而抑制其生长与侵袭<sup>[11]</sup>。但溴隐亭同时存在耐药、诱发出血和消化道症状等其他不良反应,这与多巴胺受体广泛分布于中枢其他部位(如结节漏斗部、黑质-纹状体区域)和外周组织系统(如心血管系统和胃肠道系统等)有关。目前国内有报道垂体腺瘤患者术前服用溴隐亭,特别是不规律服药,可能是亚临床腺瘤卒中的潜在诱发因素<sup>[10]</sup>。日本学者 Yamaji T 等<sup>[13]</sup>报道了两例接受溴隐亭治疗的肢端肥大症患者发生垂体卒中,尽管垂体卒中尚未被记录为溴隐亭治疗的并发症。该病例报告提示溴隐亭在垂体卒中的发生和发展中可能发挥的作用。目前国内外文献更多垂体催乳素瘤卒中与妊娠有关<sup>[14]</sup>。

总之,垂体瘤卒中的诱发因素复杂多样,且有相当比例的垂体瘤卒中患者无明显诱因,因此对垂体瘤患者应尽量避免上述各种诱发因素。垂体瘤卒中的预后与患者病程、发病时病情严重程度及治疗是否及时得当有密切关系。因此及时、有效的治疗措施对垂体瘤卒中的预后有帮助。垂体瘤及相关疾病的多学科专家团队(multidisciplinary team, MDT)协作诊疗模式的发展有助于改善巨大垂体催乳素腺瘤合并垂体卒中患者的诊疗情况和预后。

## 参 考 文 献

[1] Barkhoudarian G, Kelly Daniel F. Pituitary Apoplexy[J]. Neuro-

surgery clinics of North America, 2019, 30(4): 457-463.

[2] Shimon I. Giant prolactinomas[J]. Neuroendocrinology, 2019, 109(1): 51-56.

[3] Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and management of pituitary adenomas: a review[J]. JAMA, 2023, 329(16): 1386-1398.

[4] Goshtasbi K, Abiri A, Sahyouni R, et al. Visual and endocrine recovery following conservative and surgical treatment of pituitary apoplexy: a Meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2019; S1878-8750 (19) 32271-5.

[5] Oguz SH, Soylemezoglu F, Dagdelen S, et al. A case of atypical macroprolactinoma presenting with pituitary apoplexy during pregnancy and review of the literature[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(2): 109-116.

[6] Barkhoudarian G, Kelly DF. Pituitary apoplexy[J]. Neurosurg Clin N Am, 2019, 30(4): 457-463.

[7] Guo X, Xing B. Endocrine outcomes after transsphenoidal surgery for pituitary apoplexy and macroadenoma: some concerns[J]. Endocr Pract, 2019, 25(7): 769.

[8] Abdulkadi A, Kanaan I. The impact of surgical timing on visual outcome in pituitary apoplexy: Literature review and case illustration[J]. Surg Neurol Int, 2017, 8: 16.

[9] Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(1): G1-G24.

[10] Stiles CE, Steeds RP, Drake WM. Monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2021, 82(3/4): 82-186.

[11] Lange C, Storkebaum E, Almodovar CRd, et al. Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(8): 439-454.

[12] 田春雷, 李 勇, 韩 林, 等. 溴隐亭影响泌乳素垂体腺瘤质地及肿瘤卒中的相关分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2007(5): 64-67.

Tian Chunlei, Li Yong, Han Lin, et al. Analysis of the correlation between bromocriptine and consistence and apoplexy of prolactinoma as[J]. Chin J Neurosurg D is Res), 2007(5): 64-67.

[13] Yamaji T, Ishibashi M, Kosaka K, et al. Pituitary apoplexy in acromegaly during bromocriptine therapy. Acta Endocrinol (Copenh) [J]. 1981, 98(2): 171-177.

[14] Abdelkrim A, Ach T, Kacem M, et al. Pituitary apoplexy of a giant prolactinoma during pregnancy[J]. Gynecol Endocrinol, 2021, 37(9): 863-866.

(责任编辑:唐秋娟)