

# Prolaktinoma ve Gebelik: Medikal Olarak Tedavi Edilen Bir Hipofiz Makroadenomu Olgusu

## PROLACTINOMA AND PREGNANCY: MEDICAL MANAGEMENT OF A CASE WITH PITUITARY MACROADENOMA

Dr. Deniz BELEN,<sup>a</sup> Dr. Serkan ŞİMŞEK,<sup>a</sup> Dr. Levent GÜRSES<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroşirürji Kliniği, SB Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Prolaktinomalı anne adayları hastaların, güncel tıbbi yöntemlerle izlemleri ve tedavi sonuçları oldukça ümit vericidir. Yazıda, makroprolaktinoması olan ve tıbbi tedavi sonucu gebe kalan bir hastanın, literatür bilgisi ışığında sunulması amaçlanmıştır.

Sekiz aylık dopamin agonisti tedavisiyle makroadenomu normal sella boyutlarına gerileyerek gebe kalan 23 yaşındaki kadın hasta, hamileliği süresince bir sorunla karşılaşmadan doğuma kadar izlenmiştir.

Makroprolaktinomalı anne adayları hastalar, disiplinler arası bir yaklaşım ve tıbbi tedavi ile normal bir hamilelik süresi geçirip, normal bir çocuk doğurabilirler.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, prolaktinoma, tıbbi tedavi

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:104-106**

### Abstract

Current medical therapies have made pregnancy possible for women harboring prolactinomas. The purpose of this report is to present a macroprolactinoma-patient, who responded to medical therapy well and conceived successfully.

In a 23-year-old woman, who had macroprolactinoma, tumor was shrunk by dopamine agonist therapy into sellar boundaries in 8 months and she became pregnant. She was followed-up during the gestational period until delivery without any problem.

With multi-disciplinary approach and using appropriate medical therapy, pregnancy may be achieved in women harboring macroprolactinomas and they can give birth to healthy babies.

**Key Words:** Therapy, pregnancy, prolactinoma

**H**ipofiz adenomları intrakranial neoplazmaların %10-15'ini oluştururlar. Prolaktinomalar ise en sık görülen adenom tipidir ve daha çok yaşamın 3 ile 4. on yılında görülürler.<sup>1</sup> Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla karşılaşılır. Ayrıca tümörün davranışı da erkeklere göre daha agresiftir ve daha sekretuvarlıdır.<sup>1,2</sup> İnfertilite ve menstrual düzensizlik, prolaktinoması olan kadınlarda öne çıkan yakınmalar olurken erkeklerde genellikle kitle etkisi başvuru nedenidir.<sup>3,4</sup> Kadınlarda karşılaşılan prolaktinomaların büyük çoğunluğu

(%95) mikroadenomdur, buna karşın erkeklerde makroadenom görülme oranı %90'dır.<sup>1,4</sup> İnfertilite kadınlarda en belirgin bulgu olmasına rağmen ilaçla etkin bir şekilde tedavi edilebilen bir sorundur ve fertilitate çağındaki hastaların çoğunluğunda gebelik sağlanabilmektedir.<sup>2</sup> Tümörün varlığında ortaya çıkan gebelikte, hem anne hem de fetus için en az riskli yöntemin bilinip uygulanması önem taşımaktadır. Makalede, tıbbi tedavi sonucu gebe kalan, prolaktin salgılayan, makroadenomlu bir hastanın, literatür bilgisi gözden geçirilerek sunulması amaçlanmıştır.

### Olgu Sunumu

Yirmi üç yaşında, 2 yıllık evli ve çocuksuz kadın hasta, 6 ay önce başlayan amenore ve galaktore yakınması ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden karaciğer veya böbrek rahatsızlığı olmadığı ve herhangi bir ilaç kullanımı bulunmadığı öğrenildi. Nörooftalmoloji bölümünce yapılan görme alanı ile görme keskinliği muayenesi

**Geliş Tarihi/Received:** 19.10.2004 **Kabul Tarihi/Accepte :**06.04.2005

*Bu çalışma, Türk Nöroşirürji Derneği Mayıs 2004 Ulusal Kongresi'nde yazılı bildiri olarak sunulmuştur.*

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Deniz BELEN  
SB Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Nöroşirürji Kliniği, ANKARA  
denizbelen@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

ve diğer nörolojik muayeneleri normal bulundu. Kan prolaktin seviyesinin 330 ng/mL (N= 2.5-26.7 ng/mL) saptanması üzerine yapılan hipofiz MR'ında makroadenom (20 x 15 x 15 mm) tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde diğer tüm hormon sonuçları IGF1 dahil olmak üzere normal sınırlarda bulundu, tiroid fonksiyon testleri normal değerlerdeydi. Hastaya bromokriptin 5 mg/gün tedavisi başlandı. İlacı iyi tolere eden hastanın 2. ay kontrolünde yakınmalarının devam etmesi ve kan prolaktin düzeyinin 150 ng/mL bulunması nedeniyle bromokriptin dozu 7.5 mg/gün olarak düzenlendi. Radyolojik incelemesinde adenomun küçülmeye başladığı saptandı. Bu tarihten 3 ay sonraki kontrolünde, 2 aydır normal düzende menstrüasyon gördüğü ve galaktoresinin olmadığı not edildi. Aynı tarihteki prolaktin değeri 1.73 ng/mL idi. Bromokriptin dozu 5 mg/gün'e düşülerek devam edildi. Üç ay sonraki muayenesinde, prolaktin düzeyi 25 ng/mL bulundu, adenom boyutları ise (11 x 7 x 5 mm) oldukça küçülmüştü. Hasta 1 ay sonra hamile kaldı ve medikal tedavisinin sonlandırılması ile birlikte sorunsuz bir gebelik süreci geçirerek normal bir bebek doğurdu. Hasta ve ailesi başka bir tetkik yapılmasını kabul etmedikleri için gebelik sürecinde hastaya bir kez görme alanı muayenesi yapılabilirdi ve normal bulundu. Hasta doğum sonrası kontrole gelmediğinden adenomun seyri bu dönem için bilinmemektedir.

### Tartışma

Üreme çağındaki kadınlarda karşılaşılan prolaktinomalar, prodüktif hormonlar üzerindeki etkileri nedeniyle erken tanınırlar, bu nedenle bu popülasyonda makroadenom oldukça az görülür.<sup>1</sup> Mikroadenomların makroadenoma dönüşme olasılığı ise yaklaşık olarak %7'dir.<sup>3,5</sup> Dopamin agonistlerinin tümörü baskılayıcı etkilerinin bilinmesinden beri prolaktinomali hasta grubunda, makroadenomlar dahil olmak üzere, tıbbi tedaviyle başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak ilaç sağaltımı sonucu gebe kalan bir hasta, özel bir durum arz etmektedir. Öncelikle annenin tümör nedeniyle ne kadar risk altında olduğunun ve ayrıca fetüsün teratojenik bir etkiye maruz kalıp kalmayacağını bilmesi gereklidir.

Mikroprolaktinomali bir kadın gebe kaldığında, tümörde genellikle büyüme olmadığı bilinmektedir; literatürde mikroadenomlarda gebelik esnasında büyüme oranı %1.6 bulunmuştur.<sup>6</sup> Bu oran, gebelik öncesi yalnızca bromokriptin tedavisi almış olan makroadenomlu hastalarda %15.5-20, gebelik öncesi cerrahi geçirmiş ya da radyoterapi almış makroadenomlu hastalarda ise %4.3 olarak saptanmıştır.<sup>1,6</sup> Bu nedenle, makroprolaktinomali anne adaylarında, hamilelik öncesi bir non-hormonal kontraseptif yöntemi ile birlikte dopamin agonisti kullanılarak, tümörün sella boyutlarına kadar küçülmesi beklenmelidir.<sup>1</sup> Güncel bilgi birikiminde uzun süreli bromokriptin kullanımının daha güvenli olduğunu bildirmektedir; sunulan hastada ise 8 aylık bir tedaviyle bu küçülme sağlanmışken yayınlarda daha uzun süreli tedaviler de önerilmektedir.<sup>7</sup> Hamilelikle birlikte hastanın nörooftalmolojik muayene ile yakın takibi gereklidir. Tümör büyümesini düşündürecek bir bulgu saptanırsa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır.<sup>1,6</sup> Konu tartışmalı olmakla birlikte, tümörde büyüme saptanırsa tıbbi abortusa gidilmeden bromokriptin tekrar başlanabilir ya da cerrahi yapılabilir.<sup>6</sup> Prolaktinomali hastada, gebelik öncesinde ya da sırasında dopamin agonisti ile yapılan tedaviye direnç olması, ilacı tolere edememe gibi bir durum ortaya çıkması ya da hipofiz apopleksisi ile 'empty sella' sonucu rinore veya kiyazmanın çökmesine bağlı görme kaybı gibi acil bir durum meydana gelmesi, cerrahi endikasyonları oluşturmaktadır. Ancak cerrahide fetal ölüm riski oldukça fazladır.<sup>1</sup>

Dopamin agonistleri, özellikle bromokriptin ile gebelerde günümüze değin olan klinik deneyim oldukça geniş bir hasta grubunu kapsamaktadır.<sup>2,6,8</sup> İlaç, gebeliğin tesbitinden hemen sonra kesilmelidir; yukarıda belirtilen endikasyonlar ortaya çıktığında gebelik sırasında da devam edilebilir.<sup>1</sup> Literatürde 2587 prolaktinomali gebe hasta ile yapılan bir çalışmada bromokriptin için önemli bir fetal yan etki saptanmamıştır.<sup>7</sup>

Bromokriptinin önerilen başlangıç dozu 2.5-5 mg/gün olup, beklenen yanıt alınamazsa 7.5-15 mg/gün'e çıkılabilir.<sup>6</sup> Genellikle iyi tolere edilir, gastrointestinal bir yan etki olduğunda intravajinal

preparatı kullanılabilir. Hastaların çoğunluğunda 1-2 ay içinde yanıt ortaya çıkar, hastaların yaklaşık olarak %10'unda tümörde direnç görülmektedir.<sup>1</sup>

Son yıllarda geliştirilen bir diğer dopamin agonisti olan kabergolin hem plazma yarılanma ömrünün uzunluğu hem de yan etkilerinin daha az olması nedeniyle prolaktinoma tedavisinde daha çok tercih edilir olmuştur.<sup>1,9</sup> Gebelikte kullanımında az deneyim olmasına rağmen, artan sayıda çalışma gerek anne gerekse fetus için güvenirliliğinin bromokriptine yakın olduğunu göstermektedir.<sup>1</sup> Yakın gelecekte ilk tercih edilecek preparat olması tahmin edilmektedir.

Doğum sonrası emzirme döneminde, hastaların çoğunluğunda adenomda büyüme olmamaktadır.<sup>1,6</sup> Büyüme saptanırsa tekrar dopamin agonisti başlanabilir ancak ilacın süt ile geçişi olduğundan bebek yakın izleme alınmalıdır.<sup>1</sup>

Çok merkezli yapılan geniş araştırma sonuçlarına göre gebelik sırasında karşılaşılan hipofiz tümörlerinden Cushing hastalığı ve TSH salgılayan adenomlar anne ve fetal morbidite/mortaliteyi arttırıcı etkisi nedeniyle mutlaka tedavi edilmelidirler; gerekli görülürse tümör cerrahi olarak alınmalıdır.<sup>10,11</sup> Gebelikle birlikte saptanan büyüme hormonu salgılayan ya da klinik olarak hormon inaktif olan adenomların fetus ve anneye olan yan etkileri çok az olduğundan tedavileri doğum sonrasına bırakılabilir.<sup>10,12,13</sup> Prolaktinomalar, özellikle makroadenom boyutlarında ise gebelik süresince bası yönünden yakın izlenmelidirler.<sup>10</sup>

Makroprolaktinoması olan anne adaylarının olanaklar dahilinde multidisipliner bir yaklaşım gözetilerek endokrinoloji, nöroşirürji, nörooftal-

moloji, kadın-doğum ve yenidoğan bölümleri eşgüdümünde değerlendirilerek izlenmesi uygun olur. Bu hasta grubunda, sorunsuz bir gebeliği takiben, sağlıklı bir bebek dünyaya getirme olasılığı yüksektir.

#### KAYNAKLAR

1. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: The special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 2002;5:99-107.
2. Kaur K, Singh M, Virk SPS. Prolactinomas in infertility. *Reviews in Gynaecological Practice* 2003;3:180-7.
3. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: Clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg* 2002;97: 299-306.
4. Sibal L, Ugwu P, Kendall-Taylor P, et al. Medical therapy of macroprolactinomas in males: I. Prevalance of hypopituitarism at diagnosis. II. Proportion of cases exhibiting recovery of pituitary function. *Pituitary* 2002;5:243-6.
5. Molitch ME. Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002;5:55-65.
6. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985;312:1364-70.
7. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: Safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987;65:823-7.
8. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: Normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3578-82.
9. Gillam MP, Middler S, Freed DJ, Molitch ME. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4447-51.
10. Sam S, Molitch ME. Timing and special concerns regarding endocrine surgery during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:337-54.
11. Davis JR. Prolactin and reproductive medicine. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16:331-7.
12. Molitch ME. Evaluation and management of pituitary tumors during pregnancy. *Endocr Pract* 1996;2:287-95.
13. Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003;13(Suppl A):38-44.