

Çocukluk Çağında Bir Hiperprolaktinemi Olgusu

Beril Yaşa *, Nalan Karabayır *, Tuğrul Örmeci **, Özlem Öcal *, Servet Erdal Adal **

*İstanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**İstanbul Medipol Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Hiperprolaktinemi çocukluk yaş grubunda ender olup, hipofiz adenomlarından kaynaklanabilir. On altı yaşında kız hasta âdet görememe, sol göğsünden süt gelmesi yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenesinde tiroid bezi palpe edilmeyen hastanın sol memesinden süt aktığı saptandı. Tetkiklerinde Tiroid Stimulan Hormon (TSH)=3.13 uIU/ml (0.5-5 uIU/ml), serbest T4=0.73 ng/dl (0.71-1.85 ng/dl), Folikül Stimulan Hormon (FSH)=10.7 mIU/ml (4-13 mIU/ml, foliküler faz), Lüteinizan Hormon (LH)=8.45 mIU/ml (2.4-12.6 mIU/ml), Prolaktin=227.9 ng/mL (5.18-26.53 ng/ml) bulunması üzerine çekilen hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde sella turcicayı genişleten, suprasellar sistemini oblitere eden, optik kiazmaya kadar uzanan 20x15 mm ebadında makroadenom saptandı. Kan Kortizol=14 mcg/dl (<20 mcg/dl), Büyüme Hormonu=2.86 mIU/ml (0-20 mIU/ml), Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)=24.7 pg/ml (0-100 pg/ml) bulunan hastanın görme alanı muayenesinde bitemporal defekt izlenmedi. Nöroşirurji konsültasyonunda cerrahi girişim düşünülmeyen hastaya Kabergoline tedavisi başlandı. Tedavinin 2. gününde galaktorezi kaybolan olgunun 7. günde bakılan kan prolaktin düzeyi 14.84 ng/mL saptandı. Tedavinin 20. gününde çekilen hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde adenom boyutlarında küçülme tespit edildi. Sonuç olarak, çocuklarda hipofizer adenomların tedavisinde medikal tedavi ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilir. Bu nedenle cerrahi girişimden önce medikal tedavi denenmelidir.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı hiperprolaktinemi, prolaktinoma, kabergolin

ABSTRACT

A Case of Hyperprolactinemia At Childhood

Hyperprolactinemia is a rare disease in childhood which can originate from pituitary adenomas. Sixteen years old girl was admitted with complaints of amenorrhea and galactorrhea from left breast. On physical examination thyroid gland was nonpalpable and galactorrhea from left breast is detected. Laboratory evaluations revealed that, Thyroid Stimulating Hormone (TSH)=3.13 uIU/ml (0.5-5 uIU/ml), free T4=0.73 ng/dl (0.71-1.85 ng/dl), Follicle Stimulating Hormone (FSH)=10.7 mIU/ml (4-13 mIU/ml, follicular phase), Luteinising Hormone (LH)=8.45 mIU/ml, Prolactin=227.9 ng/mL (5.18-26.53 ng/mL). Pituitary magnetic resonance imaging showed a macroadenoma about 20x15 mm extending to optic chiasm, enlarging sellar cisterna and obliterating suprasellar cisterna. Serum levels of cortisole =14 mcg/dl (<20 mcg/dl), growth hormone=2.86 mIU/ml (0-20 mIU/ml), Adrenocorticotropic Hormone (ACTH)=24.7 pg/ml (0-100 pg/ml). There was no bitemporal defect in visual area examination. On neurosurgical consultation, there was no necessity for surgical intervention and cabergoline treatment was initiated. Galactorrhea was resolved on the second day of treatment, and prolactin level decreased to 14.84 ng/ml on 7th day. Pituitary magnetic resonance imaging showed shrinkage in size of adenoma on 20th day. In conclusion, medical treatment of prolactinoma in childhood may have satisfying response; so that medical treatment should be tried before surgical intervention.

Keywords: childhood hyperprolactinemia, prolactinoma, cabergoline

GİRİŞ

Hipofiz adenomları çocukluk çağı ve adolesan dönemde ender görülmekle birlikte, çocukluk çağı supratentoryal tümörlerin $\%3$'ünü ⁽¹⁾, cerrahi yolla tedavi edilen adenomların $\%3-6$'sını oluştururlar ⁽²⁾. Prolaktinoma en sık görülen hipofiz adenomudur. Çocukluk çağı ve adolesan dönemde prolaktinoma ender görülmekle birlikte, hipofiz adenomlarının neredeyse yarısı prolaktinomadır ^(3,4). Ender görüldüğü için ço-

cukluk çağına ait prolaktinoma ile ilgili klinik başvuru, medikal tedaviye yanıt ve uzun dönem sonuçlarını bildiren az sayıda olgu serileri vardır. Bu makalede, cerrahi tedaviye gerek kalmadan medikal tedavi ile gerileyen bir hiperprolaktinemi olgusu ışığında tedavi seçenekleri tartışıldı.

OLGU SUNUMU

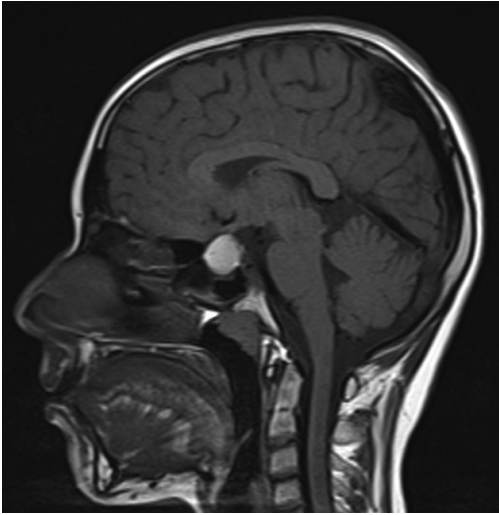
On altı yaşında kız hasta, âdet görmeme ve sol

Alındığı Tarih: 28.10.2014

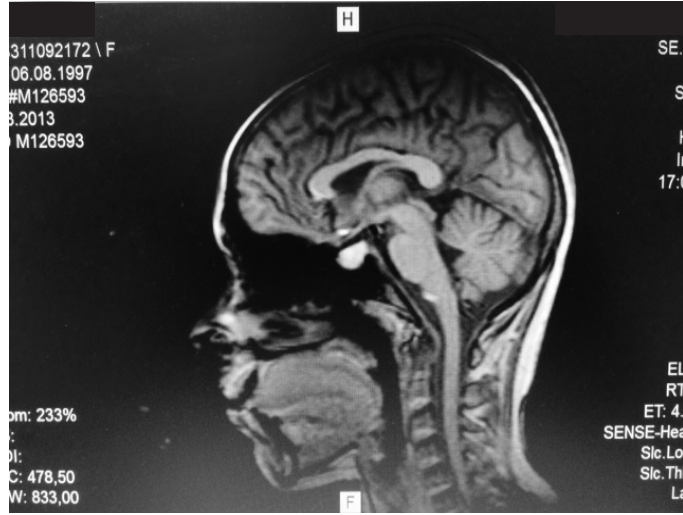
Kabul Tarihi: 17.03.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Beril Yaşa, Tem Avrupa Otoyol Çıkışı Göztepe Mah. No: 1 Bağcılar / İstanbul

e-posta: beril_ozalp@hotmail.com



Resim 1. Olgunun MR'da adenom görüntüsü.



Resim 2. Olgunun tedavinin 20.gününde çekilen kontrol MR görüntüsü.

memedan süt gelme yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde ilaç kullanımı yoktu. Fizik muayenede tartı: 49 kg (10.p), boy: 153 cm (3.p) saptandı. Sistemik muayenesi normal olan, tiroid bezi de palpe edilmeyen hastanın sol memesinden süt aktığı tespit edildi. Tetkiklerinde TSH: 3.13 uIU/ml (0.5-5 uIU/ml), sT4: 0.73 ng/dl (0.71-1.85 ng/dl), FSH: 10.7 mIU/ml (4-13 mIU/ml, foliküler faz), LH: 8.45 mIU/ml (2.4-12.6 mIU/ml), Prolaktin: 227.9 ng/mL (5.18-26.53 ng/ml), Kortizol: 14 ugr/dl (<20 ugr/dl), Büyüme Hormonu: 2.86 mIU/ml (0-20 mIU/ml), ACTH: 24.7 pg/ml (0-100 pg/ml) olarak saptanan hastanın hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde sella turcicayı genişleten, suprasellar sistemini oblitere eden, optik kiazmaya kadar uzanan 20x15 mm ebadında makroadenom saptandı (Resim 1). Görme alanı muayenesinde bitemporal görme defekti saptanmayan hastanın nöroşirürji konsültasyonunda cerrahi müdahale düşünülmemesi nedeniyle hastaya kabergolin tedavisi başlandı. Tedavinin 2. gününde göğüsden süt gelme yakınması kaybolan hastanın tedavinin 7. gününde serum prolaktin düzeyi:14,84 ng/mL'e gerilemiş bulundu. Tedavinin 20. gününde kontrol Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde adenom boyutlarının 17x11 mm'ye gerilediği izlendi (Resim 2). Tedavinin 1. ayında bakılan serum prolaktin düzeyi 4,4ng/ml saptandı. Tedavinin 6. ayındaki tetkiklerinde sT4:0,59 ng/dl (0.71-1.85 ng/dl), TSH:6,16 uIU/ml (0.5-5 uIU/ml), Anti-TPO: 99,6 IU/ml (0-35 IU/ml), Anti TG:1,3 IU/ml (0-40 IU/ml) olarak saptandı. Hastanın tiroid ultrasonografik

görüntülemesinde bulgular tiroidit ile uyumlu bulundu. Hastaya Hashimoto tiroiditi tanısı konularak levotiroksin tedavisi başlandı. Kabergolin tedavisinin 9. ayında bakılan Prl:5,95 ng/ml, sT4:0,83 ng/dl, TSH:1,64 uIU/ml, 1. yılında bakılan Prl:3,99ng/ml (5.18-26.53 ng/ml), sT4:1,08 ng/dl, TSH:1,97 uIU/ml olarak saptandı. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi eski görüntülemesiyle karşılaştırıldığında sella boyutlarında artış, hipofiz glandında ileri derecede hacim kaybı ve optik kiazmanın inferiora doğru açılanması saptandı. Yenilenen görme alanı muayenesi normal bulundu. Nöroşirürji ile konsülte edilerek kabergolin tedavisi kesildi. Tedavi kesildikten 1 ay sonraki serum Prl:14,17 ng/ml, 3 ay sonraki Prl:62,69 ng/ml (5 gün sonra kontrolünde Prl:83,33 ng/ml) bulunması üzerine kabergolin tedavisine yeniden başlandı. Tedavi başladıktan 1 ay sonraki Prl:5,25 ng/ml olarak geldi. Tedavinin 5. ayında Prl:3,77 ng/ml, TSH:1,55, sT4:1,25 olarak saptandı. Kontrol Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi hipofiz glandında belirgin derecede incelleme, sellada genişleme; optik kiazmanın sellaya herniasyon göstermekte olduğu saptandı. Nöroşirürji ile görüşülen hastaya cerrahi müdahale düşünülmedi. Medikal tedavinin 6 aya tamamlanarak yeniden kesilmesi, 1 ay sonra prolaktin değerlerinin ve kontrol Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi yinelenmesi planlandı. Levotiroksin tedavisine devam ediliyor. Üç aylık tiroid fonksiyon testi değerlendirilmesi ile levotiroksin dozu ayarlanmaktadır.

TARTIŞMA

Prolaktinoma en sık görülen hipofiz adenomu olmakla birlikte, çocukluk çağında göreceli olarak ender görülür. Geç çocukluk çağı ve adolesan dönemlerinde âdet düzensizlikleri ile ortaya çıkar⁽⁵⁾. Klinik belirti ve semptomlar yaş, cinsiyet, tümör büyüklüğü ve prolaktin düzeylerine göre farklılık gösterir. Kızlarda genellikle menstrüel fonksiyon bozuklukları, galaktore görülürken, erkeklerde baş ağrısı, görme bozuklukları, pubertal gelişim geriliği ve hipogonadizm saptanır⁽⁶⁾. Çapı 10 mm'den küçük olan adenomlar mikroadenom, 10 mm'den büyük olanlar ise makroadenom olarak adlandırılır. Erişkin dönemde prolaktinomaların % 90'ından fazlası mikroprolaktinoma olmakla birlikte, erişkin çağdan farklı olarak çocukluk çağı ve adolesan dönemde makroprolaktinoma daha sık görülmektedir (% 60-70)^(5,7). Tümörler çoğunlukla benignedir, ancak büyüme gelişme ve puberteye olan etkileri, sık ve ciddi baş ağrısı nedeniyle çocuğun yaşam kalitesinde ciddi etkiye yol açabilir⁽²⁾. Prolaktinomanın büyüklüğü ile serum prolaktin düzeyleri arasında iyi bir ilişki vardır. 200 ng/ml ve üzerindeki serum prolaktin düzeyleri makroadenom özellikle de prolaktinoma açısından tanısız önem taşırken, 200 ng/ml altındaki değerler ise hipofiz kök basısına neden olan büyük hipofizer kitleleri düşündürmektedir⁽⁸⁾. Olgumuzda yüksek prolaktin değerine bağlı yakınmalar söz konusuydu.

Tümör basısına bağlı kitle etkisi gelişirse veya hiperprolaktinemiye bağlı ciddi klinik etkiler varlığında prolaktinoma tedavi edilmelidir⁽⁹⁾. Prolaktinoma tedavisinde çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Tedavi yöntemi genellikle lezyonun büyüklüğüne ve neden olduğu semptomlara göre seçilir. Tedavide ilk tercih dopamin agonistleridir⁽¹⁰⁾. Bromokriptin, kabergolin, pergolid, kinagolid G protein aracılıklı D2 dopamin agonisti etkisiyle prolaktin sentezini inhibe eder. Kabergolin daha yüksek terapötik etkinlik, daha iyi hasta toleransı sağlaması, kolay uygulanması ve sonuç olarak tedavinin devamlılığının daha rahat sağlanması açısından sıklıkla tercih edilir^(11,12). Dopamin agonistlerinin erişkin dönemdeki makroprolaktinoma tedavisinde etkin olduğu çok sayıda makalede belirtilmiş ancak çocukluk çağı dönemine ait deneyimler az sayıdadır.

Acharya ve ark.⁽¹³⁾ 14'ünde suprasellar uzanımı olan

makroadenom bulunan hiperprolaktinemili 39 çocuk hasta üzerinde çalışmış ve her hastada operasyon sonrası dönemde dopamin agonist tedavisine gereksinim duymuştur.

Panamonta ve ark.⁽¹⁴⁾ 14 yaşında âdet düzensizliği ve galaktore yakınmaları ile başvuran, serum Prl:103,27 ng/ml saptanan olguda 8 haftalık bromokriptin tedavisi sonunda Prl değeri 24,25 ng/ml, 6 ay sonra ise 12,48 ng/ml saptanmıştır. Bir yıllık tedavi sonunda hipofiz adenomu kaybolmuş ve galaktore semptomları yinelememiştir.

Hiperprolaktineminin neden olduğu klinik bulgularla başvuran olgumuzda, kranyal manyetik rezonans görüntülemeye makroprolaktinoma tespit edilmiş, cerrahi girişim öncesinde medikal tedavi olarak bir dopamin agonisti olan kabergolin kullanılmıştır. Tedavinin ikinci gününde klinik yakınmaları gerilemeye başlayan hastanın 1. ay sonunda yapılan kontrol tetkiklerinde adenom boyutunda küçülme sağlanmış ve serum prolaktin düzeyi normale dönmüştür. Tedavinin 6. ayında hastada otoimmün tiroidit gelişmiş, levotiroksin tedavisine başlanmıştır. Kabergolin tedavisi kesildikten 3 ay sonra asemptomatik hastanın prolaktin düzeyi yükselmiş, bromokriptin tedavisine yeniden başlanmış ve tedavisine hâlen devam edilmektedir.

Arslan ve ark.⁽¹⁶⁾ prolaktinomali hastalarda hiperprolaktinoma ile tiroid volüm artışı ve otoimmün tiroidit ilişkisini araştıran bir çalışma yapmıştır. Anti-TPO ile anti tiroglobulin antikorları pozitifliği; yeni tanı alan hiperprolaktinemili hastalarda prolaktinoma için tedavi alan ve sağlıklı kontrol grubundan daha sık görülmüş, hiperprolaktinemili hastalarda prolaktin, multipl linear regresyon analizine göre tiroid total volümü üzerinde anlamlı derecede etkili bulunmuştur. Olgumuzda da tiroid antikorları yüksek bulunarak Hashimoto tiroiditi tanısı kondu.

Dopamin agonistleri yan etkileri nedeniyle kullanılmadığında ya da tümör çapında yeterli küçülme sağlanmadığında cerrahi tedavi uygulanmalıdır⁽⁵⁾. Mikroskopik veya endoskopik transsfenoidal adenomektomi makroprolaktinomaların çoğunda kullanılan tedavi yöntemidir⁽¹⁵⁾. Dopamin agonist tedavisi genellikle çok başarılı olduğu için radyoterapi prolaktinomaların primer tedavisinde son seçenek olmaktadır⁽⁹⁾. Rad-

yoterapi medikal tedaviye dirençli ve cerrahi yanıtı iyi olmayan olgularda ve malign tümörlerde kullanılmaktadır⁽¹⁷⁾. Olgumuzda medikal tedavi uygulandı.

Sonuç olarak, hiperprolaktinemi hastalarda değişik klinik semptomlara neden olabilir. Çocuklarda hiperprolaktinoma tedavisinde cerrahi yöntemler genellikle küratif olmayıp, postoperatif dönemde dopamin agonistleri ile medikal tedavinin devamı gerekmektedir. Bu nedenle prolaktinoma tanısı almış bir çocukta tedavide dopamin agonistleri denenmeli, gerek duyulursa cerrahi yöntemlere başvurulmalıdır. Ayrıca hiperprolaktinemili hastalarda otoimmün hastalıklar özellikle hashimoto tiroiditi gelişebilmektedir, bu nedenle hastaların otoimmün özellikler açısından da takibi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4317-23. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.12.6215>
- Webb C, Prayson RA. Pediatric pituitary adenomas. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(1):77-80.
- Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1994;41(3):359-64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02557.x>
- Partington MD, Dudley HD, Laws ER et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994; 80(2):209-16. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1994.80.2.0209>
- Colao A, Loche S, Cappa M et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2777-80. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.8.5001>
- Catli G, Abaci A, Bober E et al. Clinical and diagnostic characteristics of hyperprolactinemia in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(1-2):1-11. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2012-0327>
- Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362(13):1219-26. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0912025>
- Frieze TW, Mong DP, Koops MK. "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2002;8(4):296-303 <http://dx.doi.org/10.4158/EP.8.4.296>
- Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 1994;331(14):942-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199410063311412>
- Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 2004;29(4):241-75.
- Vilar L, Freitas MC, Naves LA et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(5):436-44. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03346388>
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-88. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
- Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR et al. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. *Pituitary* 2009;12(3):186-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-008-0149-8>
- Panamonta O, Pakawut N. Galactorrhea in a 14-year-old girl. *J Med Assoc Thai* 2006;89(8):1304-7.
- Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol* 2008;158(1):11-8. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-07-0248>
- Sayki Arslan M, Sahin M, Topaloglu O et al. Hyperprolactinaemia associated with increased thyroid volume and autoimmune thyroiditis in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(6):882-6. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12217>
- Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2012;15(2):135-45. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-011-0348-6>